

**Préparation et détermination de la
configuration des acides dihydroxy-3,4-
adipiques et des gamma-carboxyméthyl-
delta^α-buténolides optiquement actifs.**

**De quelques dérivés nouveaux du
diméthoxy-2,3-Butane et du diméthoxy-
3,4-Hexane**

THÈSE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade
de Docteur ès sciences chimiques

par

Jean-Philippe SUSZ

de

GENÈVE

Ingénieur-chimiste diplômé de l'Université de Genève

Thèse N° 1264



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552321_0029

**Préparation et détermination de la
configuration des acides dihydroxy-3,4-
adipiques et des gamma-carboxyméthyl-
delta^α-buténolides optiquement actifs.**

**De quelques dérivés nouveaux du
diméthoxy-2,3-Butane et du diméthoxy-
3,4-Hexane**

THÈSE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade
de Docteur ès sciences chimiques

par

Jean-Philippe SUSZ

de

GENÈVE

Ingénieur-chimiste diplômé de l'Université de Genève

Thèse N° 1264



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE 1957

La faculté des sciences, sur le préavis de Monsieur le professeur Th. Posternak, autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 3 novembre 1956.

Le doyen :

Ce travail a été effectué sous la direction de Monsieur le professeur Théodore Posternak, au laboratoire de l'Institut de pharmacie de l'Université de Bâle et au laboratoire de chimie biologique et organique spéciale de l'Université de Genève, de février 1953 à juillet 1956.

Je tiens à remercier Monsieur le professeur Posternak de l'intérêt constant qu'il a montré pour ce travail et de toute la peine qu'il s'est donnée pour en suivre le développement.

La faculté des sciences, sur le préavis de Monsieur le professeur Th. Posternak, autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 3 novembre 1956.

Le doyen :

Ce travail a été effectué sous la direction de Monsieur le professeur Théodore Posternak, au laboratoire de l'Institut de pharmacie de l'Université de Bâle et au laboratoire de chimie biologique et organique spéciale de l'Université de Genève, de février 1953 à juillet 1956.

Je tiens à remercier Monsieur le professeur Posternak de l'intérêt constant qu'il a montré pour ce travail et de toute la peine qu'il s'est donnée pour en suivre le développement.

A MES PARENTS.

INTRODUCTION

Au cours de ce travail ont été étudiées, d'une part, la préparation de l'acide DL-dihydroxy-3,4-adipique, produit intéressant pour la stéréochimie des cyclitols, sa résolution en antipodes optiques et leur configuration et, d'autre part, a été établie la configuration du (+)- γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide, produit intermédiaire du catabolisme de certains dérivés aromatiques par divers micro-organismes.

Par hydroxylation cis de l'acide $\Delta\beta$ -dihydro-muconique de F. 195⁰, dont la configuration stérique trans est ainsi définitivement prouvée, est préparé l'acide DL-dihydroxy-3,4-adipique dont les antipodes optiques sont séparés comme sels de strychnine ou de cinchonine.

A partir de l'antipode dextrogyre de cet acide est synthétisé le (-)- γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide qui est dégradé en acide D(+)-malique.

D'autres essais de dégradation ou de synthèse ont été entrepris sans avoir été poussés à fond. Quelques dérivés en 1,4 du L-diméthoxy-2,3-butane ont été préparés et caractérisés.

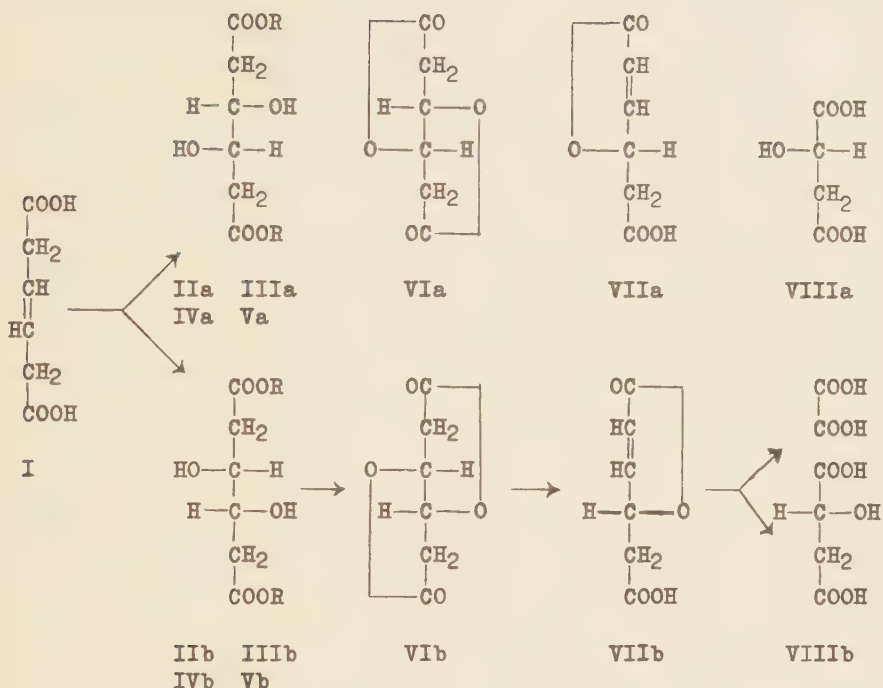
PREMIERE PARTIE

SYNTHESE ET ETABLISSEMENT DE LA CONFIGURATION
DES ANTIPODES OPTIQUES DE L'ACIDE DIHYDROXY-
3,4-ADIPIQUE ET DU γ -CARBOXYMETHYL- $\Delta\alpha$ -BUTENOLIDE.

1) Configuration stérique des acides $\Delta\beta$ -dihydromuconique et dihydroxy-3,4-adipique.-

Au cours de leurs recherches systématiques dans le domaine des cyclitols, Posternak et collaborateurs ont étudié les propriétés chimiques et biologiques d'un certain nombre de cyclanes diols vicinaux(1).

Dans un but de synthèse ou de dégradation, la préparation d'un dérivé aliphatique de l'hexane, possédant deux fonctions hydroxyles vicinales, dont la configuration des antipodes optiques serait connue, s'est révélée nécessaire. L'acide dihydroxy-3,4-adipique (III) et ses dérivés furent choisis comme répondant le mieux aux exigences formulées.

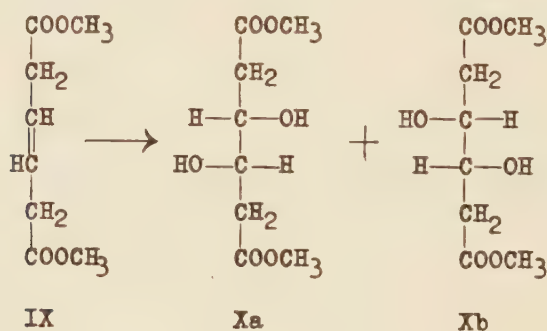


IIa R = Ba/2 IIIa R = H IVa R = H·Strychnine Va R = H·Cinchonine
 IIb IIIb IVb Vb

Jusqu'en 1953, aucune étude poussée de l'acide dihydroxy-3,4-adipique ou de ses esters méthylique ou éthylique n'avait été entreprise. Antérieurement, quelques auteurs avaient obtenu ce qu'ils pensaient être cet acide : S. Przybytek(2) par hydrolyse d'un dihydroxy-adiponitrile provenant de l'action de l'a-

cide cyanhydrique sur le dioxyde de butadiène, K. Pankoke(3) par la saponification du dihydroxy-3,4-adipate d'éthyle obtenu par réduction à l'amalgame d'aluminium du dicéto-3,4-adipate d'éthyle et E. Müller, O. Roser (4) par oxydation permanganique de la bi-pyrazoline. Aucun de ces auteurs ne semble avoir obtenu l'acide dihydroxy-3,4-adipique à l'état nettement cristallisé. Ils n'ont pas été en état de préciser s'ils se trouvaient en présence de la forme méso ou racémique.

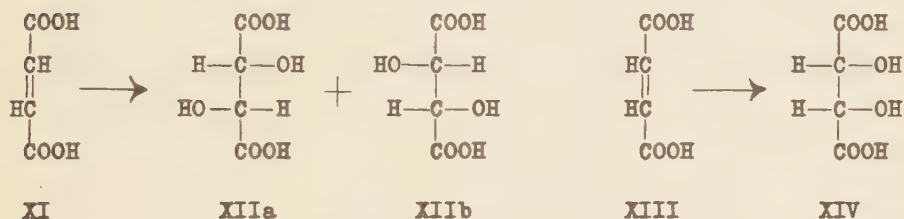
Si l'on n'est pas arrivé à préparer cet acide à l'état pur, son ester méthylique, par contre, a été synthétisé au cours de travaux plus récents. Linstead et collaborateurs (5), puis Legrand (6), obtinrent par hydroxylation cis du Δ^{β} -dihydromuconate de méthyle (IX) (permanganate en milieu aqueux tamponné à basse température (5), eau oxygénée en présence de OSO_4 dans l'alcool t-butylique (6)) l'ester diméthylique de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (Xa&b), auquel ils attribuèrent la configuration stérique d'un racémique.



Nous nous permettons ici une digression pour exposer les arguments sur lesquels se sont basés les auteurs. La question primordiale qui se pose est celle de la configuration cis ou trans de l'acide Δ^{β} -dihydromuconique (I). On n'en con-

naît qu'un seul stéréoisomère (F. 195⁰) (7), auquel, sans raisons à vrai dire valables, on attribue la configuration trans, peut-être en raison du fait que la variété trans est en général plus stable que la variété cis.

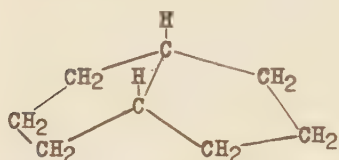
Depuis les travaux de Kekulé et d'Anschütz (8), il est bien connu que l'hydroxylation d'une double liaison par le permanganate en milieu tamponné s'effectue en cis, c'est-à-dire qu'une double liaison de configuration stérique trans donnera un diol vicinal racémique, tandis que si sa configuration stérique est cis, un diol vicinal méso sera obtenu. Par exemple, par hydroxylation permanganique, l'acide fumarique (XI) donne l'acide racémique (XII a&b), tandis que l'acide maléique (XIII) donne l'acide méso-tartrique (XIV).



Si l'on admet donc la configuration trans pour l'acide $\Delta\beta$ -dihydromuconique, il en résulte que le produit d'hydroxylation cis de son ester représente le DL-dihydroxy-3,4-adipate de méthyle (X a&b).

D'autre part, la facilité avec laquelle cet ester se laisse lactoniser par l'acide chlorhydrique en γ, γ -dilactone de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (VI) suggère avec insistance que les 2 cycles à 5 atomes de cette dernière sont attachés en

cis à la liaison commune (5) (Fusion cis) (XVII). En effet, Barrett et Linstead (9) ont montré par leurs travaux sur les cis et trans bicyclooctanes (XV et XVI) que la stabilité d'une telle configuration est généralement plus grande que la fusion en trans des deux cycles, état où la distorsion des liaisons entre atomes est beaucoup plus importante. A cause de sa grande stabilité, Linstead attribue par analogie à la dilactone une fusion en cis des deux cycles (XVII), ce qui implique une forme racémique pour cette dernière (VI) et représente un second argument en faveur de la forme racémique attribuée à l'ester méthylique de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (X).



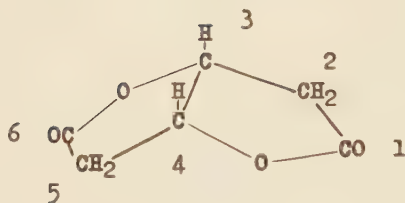
"Fusion cis" des cycles

XV

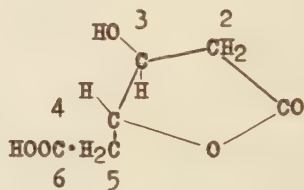


"Fusion trans" des cycles

XVI



XVII (VIb)



XVIII

Un troisième argument de Linstead est que, lors de l'hydroxylation trans de l'acide $\Delta\beta$ -dihydromuconique (I) avec de l'acide per-formique, il obtient non pas l'acide méso-dihydroxy-3,4-adipique (trop instable en milieu acide), ni la dilactone correspondante (ce qu'il attribue aux trop grandes tensions qui existeraient dans ce corps), mais une monolactone hydroxylée à laquelle il donne la constitution de la γ -lactone de l'acide méso-dihydroxy-3,4-adipique (XVIII), tandis que, lors de l'hydroxylation par un agent moins spécifique (acide pertungstique), il obtient un mélange de dilactone de l'acide de configuration racémique et de monolactone de l'acide de configuration méso.

En résumé, on ne semble avoir apporté jusqu'à présent aucun argument rigoureux en faveur de la configuration trans de l'acide $\Delta\beta$ -dihydromuconique. D'autre part, les considérations de Linstead sur la configuration de l'ester dihydroxy-3,4-adipique qu'il a préparé, tout intéressantes qu'elles soient, n'apparaissent pas comme définitives.

2) Synthèse de l'acide DL-dihydroxy-3,4-adipique et scission en antipodes optiques.-

Nous décrivons ci-après l'obtention, par hydroxylation cis de l'acide $\Delta\beta$ -dihydromuconique (I), de la forme racémique séparable en antipodes optiques de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (III a&b). Ces réactions sont à rapprocher de la formation d'acide DL-tartrique à partir de l'acide fumarique: elles apportent la preuve définitive de la configuration trans de l'acide $\Delta\beta$ -dihydromuconique.

Nous avons, en effet, hydroxylé l'acide trans $\Delta\beta$ -dihydromuconique (I) par le chlorate de sodium, en présence de tétr oxyde d'osmium à 40° en milieu tamponné (pH légèrement a-

cide) pendant 17 heures.

K.A. Hofmann (10) dans ses travaux sur l'hydroxylation des acides fumarique (XI) et maléique (XIII) en acides racémique (XII a & b) et mésotartrique (XIV) par ce réactif, a montré qu'il est un moyen spécifique d'hydroxylation *cis*, dont le mécanisme fut étudié plus tard par Criegee (11).

L'acide DL-dihydroxy-3,4-adipique (III a & b) est isolé intermédiairement, sous une forme très impure, comme sel de baryum (II a & b) par précipitation au moyen d'alcool.

La décomposition du sel de baryum par l'acide sulfurique donne, avec un rendement d'environ 50 % rapporté à l'acide dihydromuconique, l'acide dihydroxy-3,4-adipique libre, suffisamment peu soluble pour être recristallisé dans le dioxane et se décomposant à 137° (non corr.).

Des essais de scission en antipodes de ce dernier furent effectués par cristallisations fractionnées dans l'eau des sels neutres et acides de strychnine, cinchonine, cinchonidine et quinine, et par cristallisation dans l'éthanol absolu des sels neutre et acide de brucine. Dans la plupart des cas, il fut possible d'obtenir un certain enrichissement en l'un ou l'autre des antipodes, mais ce sont les sels neutres de strychnine et de cinchonine qui se montrèrent les plus favorables (IV) et (V).

Le sel de strychnine (IV a & b) est préparé soit par neutralisation de l'acide dihydroxy-3,4-adipique par la strychnine, soit par double décomposition du sel de baryum brut avec la quantité équivalente de sulfate neutre de strychnine ; ce deuxième mode opératoire est préférable, car au cours du fractionnement s'effectue une bonne purification de l'acide.

Le sel de l'antipode dextrogyre (IV b), le moins soluble dans l'eau, obtenu avec un rendement de 14-15 %, rappor-

té à l'acide dihydromuconique, est décomposé par la baryte ; l'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique (III b) est isolé comme sel de baryum (II b). Fraîchement libéré du sel de baryum mentionné, cet acide présente en solution aqueuse un $[\alpha]_D^{19} : (+) 20,0 \pm 1,1^\circ$ ($c = 1,75$).

Comme il est plus soluble que le racémique, il est difficile de l'isoler à l'état cristallisé avec une rapidité suffisante ; pour cette raison, on ne l'obtient que souillé de sa dilactone (VI b), lorsqu'on évapore sa solution. Il a été caractérisé comme γ, γ -dilactone (VI b) et sous forme de dihydrazide (XX) et de di-phénylhypdrazide (XXI) préparés à partir de la dilactone.

Le sel neutre de cinchonine de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (V) présente une curieuse propriété : suivant les circonstances, c'est la combinaison soit de l'un soit de l'autre des deux antipodes qui cristallise la première. Il nous fut possible ainsi d'obtenir à côté du sel de l'antipode dextrogyre (fortement enrichi) le sel de l'antipode lévogyre (V a) qui, à l'état d'acide libre fraîchement préparé en solution aqueuse, présente un $[\alpha]_D^{21} : (-) 18 \pm 2,2^\circ$ ($c = 0,89$).

Vu la plus grande facilité d'obtention de l'antipode dextrogyre de cet acide, c'est uniquement à lui que nous nous sommes adressés pour la suite du travail.

3) Dérivés de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (γ, γ -dilactone, dihydrazide et di-phénylhypdrazide); application de la règle des lactones de Hudson.-

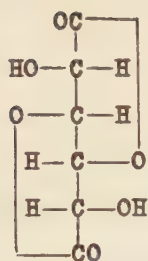
Nous avons lactonisé le racémique et l'antipode dextrogyre de l'acide par évaporation au bain de vapeur de leur solution dans l'acide chlorhydrique dilué. On obtient ainsi (avec un rendement d'environ 48 % rapporté à l'acide dihydromuco-

nique) la DL- γ , γ -dilactone de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (VI a & b) décrite par Linstead (5) et (avec un rendement de 66% rapporté au sel de strychnine) la dilactone dextrogyre (VI b). Celle-ci fond à $122-3^{\circ}$ (corr.) et présente un $[\alpha]_D^{20}$: (+) $143 \pm 2,5^{\circ}$ (c. = 0,785 dans l'eau).

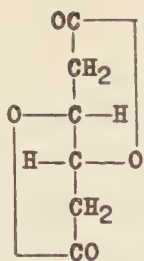
Il est admis comme une règle, vérifiée à une exception près (γ -lactone de l'acide D-allonique), "Lactone rule de Hudson" (12), qu'une γ -lactone d'acide aldonique est plus fortement dextrogyre que l'acide libre, si la fonction hydroxyle impliquée dans la lactonisation se trouve à droite de la chaîne d'atomes de carbone disposée verticalement (carboxyle en haut) dans la formule développée selon la projection de Fischer.

L'acide mannosaccharique et sa γ , γ -dilactone (XIX) suivent cette règle, ce qui est d'un intérêt particulier pour nous, car il s'agit en somme de dérivés dihydroxylés en 2,5 de nos propres produits.

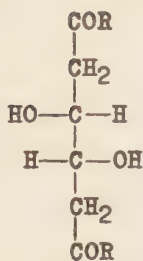
Bien qu'il n'ait pas été fait d'études systématiques de l'application de cette règle en dehors de la chimie des hydrates de carbone, l'exaltation considérable de la rotation spécifique de la (+)- γ , γ -dilactone (VI b), comparée à celle de l'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique (III b) suggère que ce dernier est la forme homologue de l'acide L(-)-tartrique (XII b), ce qui sera, en effet, prouvé par sa dégradation en acide D(+)-malique (VIII b).



XIX



(VIb)



XX R = NH·NH₂
 XXI R = NH·NHPH

Nous avons préparé le dihydrazide (XX) et le di-phénylhydrazide (XXI) de l'acide dihydroxy-3,4-adipique dextrogyre en traitant la (+)- γ , γ -dilactone (VI b) soit par l'hydrate d'hydrazine 100 %, soit par la phénylhydrazine. Il peut être intéressant, bien qu'aucune conclusion ne puisse en être tirée, de comparer ces dérivés de l'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique à ceux de l'acide L(-)-tartrique, dont la configuration est semblable. Le dihydrazide de l'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique à un F. (inst.) : 254° et un $[\alpha]_D^{20}$: (+) 44,5 $\pm$ 5,9° (c = 0,084 dans l'eau), tandis que le dihydrazide de l'acide L(-)-tartrique fond à 183° et est fortement lévogyre. (On trouve indiqué(13) pour le dérivé de l'acide D (+)-tartrique une valeur de $[\alpha]_D^{20}$: (+) 97,1° (c = 2,074 dans l'eau). Le di-phénylhydrazide de l'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique fond à 234-6° (inst.) et présente un $[\alpha]_D^{23}$: (-) 5,4 $\pm$ 1,6° (c = 1,23 dans la pyridine). Le dérivé correspondant de l'acide L(-)-tartrique à un F. (inst.) : 240°(14) et une rotation spécifique négative. (Pour le dérivé de l'acide D(+)-tartrique, on trouve indiqué en solution acétique glacial un $[\alpha]_D^{20}$: (+) 80,85°

($c = 0,5672$) (15) ; nous avons mesuré dans la pyridine un $[\alpha]_D^{22}$:
(+) $25,4 \pm 2^0$ ($c = 0,56$).

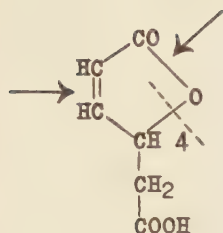
4) Obtention, à partir de la γ, γ -dilactone de l'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique, du (-)- γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide et dégradation de celui-ci en acide D(+)-malique.-

En 1950, Elvidge, Linstead et collaborateurs obtinrent par traitement à l'acide sulfurique de l'acide muconique cis-cis (XXVIII) avec un rendement de 80 %, le DL- γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide (VII a & b) dont ils établirent la constitution par un certain nombre de dégradations (16, 17). Peu après, ils obtinrent cette substance par courte action de soude caustique diluée à température ordinaire sur la DL- γ, γ -dilactone de l'acide dihydroxy-adipique (VI a & b) avec un rendement de 37,5 % (5).

Dans ces conditions, on voit qu'il s'est produit l'ouverture d'un seul cycle lactonique avec formation d'une double liaison éthylénique. Il est à noter que cette monolactone non saturée, stable en milieu aqueux neutre ou acide, est dégradée par la soude caustique aqueuse chaude en acide lévulique : $\text{HOOC} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$.

Nous avons synthétisé par traitement ménagé à la soude caustique de la (+)- γ, γ -dilactone de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (VI b), selon la méthode décrite par Linstead (5), avec un rendement de 38,5 %, le (-)- γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide (VII b) de F. (non corr.) $77,5-78^0$ et de $[\alpha]_D^{21}$: (-) $48,6 \pm 2,2^0$ ($c = 0,915$ dans l'eau).

Pour déterminer la configuration de ce dernier, il était nécessaire de le dégrader en respectant la configuration du carbone (4) (Fig. XXII).

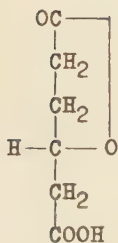


XXII

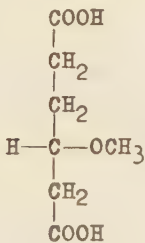
Les deux points d'attaque principaux ($\rightarrow$) sont la fonction lactonique et la double liaison.

Il est très facile par hydrogénation catalytique d'obtenir à partir de la lactone non saturée mentionnée, la lactone de l'acide β -hydroxy-adipique (XXIII) que l'on peut transformer ensuite en acide β -méthoxy-adipique (XXIV) par une estérification au moyen du diazométhane (16), suivie d'un traitement ménagé par le méthylate de sodium (7).

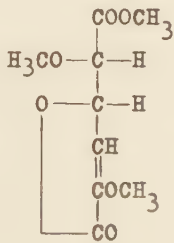
Cette voie nous a semblé impraticable ; en effet, lors du traitement par le méthylate, il semble qu'il y ait ouverture du noyau lactonique par rupture de la liaison : carbone (4)-oxygène (Fig. XXII). Il se produirait ainsi une substitution directe à un carbone asymétrique, avec risques d'inversion de Walden, ce qui rend incertaine toute déduction stéréochimique.



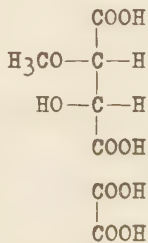
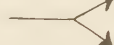
XXIII



XXIV



XXV



XXVI

La dégradation du γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide (VII) en acide malique (VIII) et oxalique, par oxydation de la double liaison, puis hydrolyse de la fonction ester liant les deux acides, nous a semblé bien préférable, surtout du fait qu'elle semblait de toute sécurité du point de vue configuration et que, d'autre part, Linstead, lors de l'élucidation de la constitution de l'acide lactonique avait effectué sur le racémique une dégradation de ce type. Par oxydation permanganique de la double liaison, il obtint de l'acide oxalique et, avec un rendement de 7 %, de l'acide malique (16).

Haworth et collaborateurs (18) dans un cas analogue oxydèrent la double liaison de l'ester méthylique de la diméthyl-2,5- Δ^4 -mannosaccharo-3:6-lactone (XXV) par un courant d'oxygène ozoné, puis par le brome, obtenant l'acide L-hydroxy-3-méthoxy-2-erythrosuccinique (XXVI).

Nous avons soumis, d'une part, le DL-, d'autre part, le (-)- γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide (VII b) en solution acétique (glacial) à 15°, à l'action d'un courant d'oxygène ozoné, puis après décomposition de l'ozonide à l'action du brome en solution aqueuse pendant 62 heures à température ordinaire. L'acide bromhydrique formé hydrolyse la liaison ester restant entre les deux acides et une partie importante de l'acide oxalique est détruite par l'excès de brome ; ce qu'il en reste est éliminé comme sel de calcium.

Nous avons obtenu ainsi, d'une part, l'acide DL-malique avec un rendement de 58 % et, d'autre part, l'acide D(+)-malique (VIII b) avec un rendement de 70 %.

Le F. et le F. de mélange (non corr.) de ce dernier = 98-102°. Son complexe avec 2 molécules de molybdate d'ammonium (Gernez(19) ; Darmois (20)) présente un $[\alpha]_D^{19}$: (-) $651 \pm 5^\circ$ (c = 0,525 dans l'eau).

Pour un échantillon pur d'acide D(+)-malique commercial (Fluka), ce complexe a un $[\alpha]_D^{19}$: (-) 705 ± 3^0 (c = 0,590 dans l'eau).

Un échantillon d'acide DL-malique préparé à partir de parts égales de notre produit de dégradation et d'acide L(-)-malique commercial (Fluka) a un F. et F. de mélange (non corr.) = $125-129,5^0$.

Par la dégradation du (-)- γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide en acide D(+)-malique, nous avons donc montré qu'il est apparenté du point de vue stéréochimique à l'acide L(-)-malique et nous pouvons lui attribuer la formule de configuration (VII b). Il en résulte pour l'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique la formule (IIIb).

5) Intérêt biologique des γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolides.

L'élucidation de la configuration des antipodes optiques de cette substance présente un intérêt biologique, car le (+)- γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide (VII a) est un produit intermédiaire du catabolisme des composés aromatiques chez certains micro-organismes.

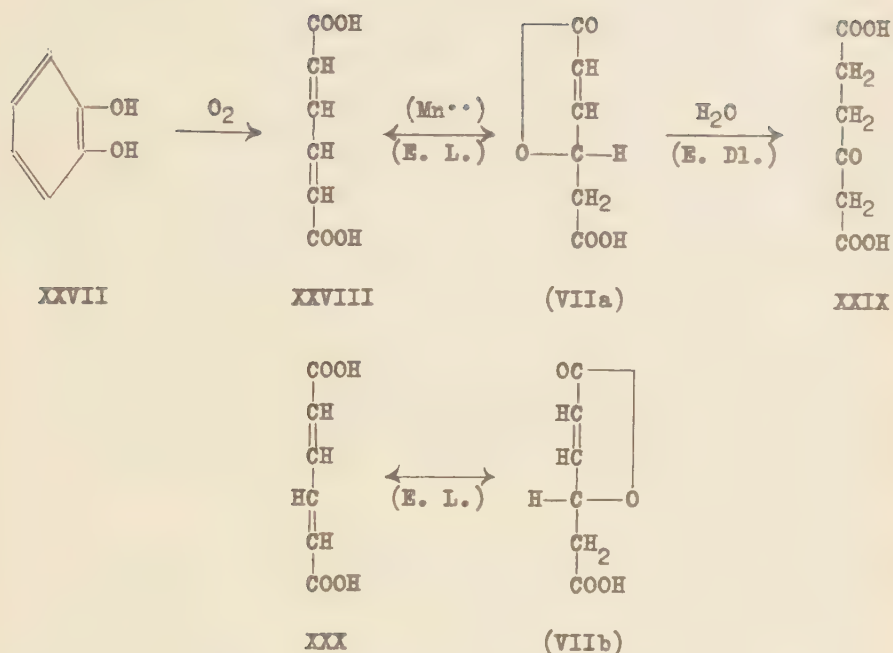
*) Si l'on se base sur les principes généraux de nomenclature des sucres (30), c'est la configuration de l'atome asymétrique le plus éloigné du groupe de référence, en l'espèce le carboxyle, qui serait déterminante. L'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique appartiendrait ainsi à la série D. D'après Freudenberg (31, 32), c'est au contraire la configuration de l'atome de carbone asymétrique le plus rapproché de la fonction riche en oxygène de référence qui serait déterminante. C'est la raison pour laquelle il considère l'acide tartrique naturel comme appartenant à la série D. L'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique appartiendrait ainsi à la série L.

En effet, un certain nombre de ces derniers sont capables de croître dans un milieu minéral, avec, comme seule source de matière organique, un composé aromatique. Leur métabolisme a été intensément étudié ces dernières années.

Deux dérivés benzéniques intermédiaires dont le rôle est central ont été isolés de leurs cultures, le catéchol, terme du catabolisme des dérivés mono et ortho-disubstitué du benzène (phénol, acide benzoïque, acide mandélique, acide anthranilique, tryptophane...) et l'acide dihydroxy-3,4-benzoïque, terme du catabolisme des dérivés para-disubstitués du benzène (acide p-hydroxy-benzoïque, p-crésol, tyrosine...). Ces deux substances aromatiques sont dégradées par ces micro-organismes en acide β - céto-adipique, puis oxydées en acide succinique.

Un premier intermédiaire mis en évidence entre le catéchol (XXVII) et l'acide β -céto-adipique (XXIX) fut l'acide muconique cis-cis (XXVIII).

Constatant que cet acide ne diffère de l'acide β - céto-adipique que par les éléments d'une molécule d'eau, W.C. Evans, W. Smith, R.P. Linstead et J.A. Elvidge (21) pensèrent que le γ - carboxyméthyl- Δ^{α} -buténolide pourrait être le produit intermédiaire de leur conversion, ce qui se révéla exact à l'expérience.



W.R. Sistrom et R. Stanier (22) isolèrent deux enzymes responsables de cette réaction.

Ils montrèrent que l'enzyme lactonisante catalyse une interconversion réversible (équilibre : 95 % de lactone) entre l'acide muconique cis-cis (XXVIII) et le (+)- γ -carboxy-méthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide (VII a) (F. (non corr.) : 76 - 77,5° ; $[\alpha]_D^{24}$: (+) 53,2 ; (c = ?) en présence d'ions Mn^{2+} ; tandis que l'enzyme délactonisante catalyse une conversion irréversible de la (+)- γ -lactone (VII a) en acide β -céto-adipique (XXIX).

Cette dernière est tout à fait stéréospécifique, tandis que l'enzyme lactonisante, à haute concentration est capable de catalyser une interconversion réversible (équilibre : 20 % de lactone) beaucoup plus lente, entre l'acide muconique cis-trans (XXX) et le (-)- γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide (VIIb) que les auteurs avaient préparé en oxydant le racémique par une suspension de cellules du micro-organisme, la forme lévogyre n'étant pas attaquée. Les propriétés de la substance qu'ils ont ainsi isolée sont : F. (non corr.) : 78-79° : $[\alpha]_D^{24}$: (-) 50,7°; (c = ?).

Les caractères de la lactone non saturée synthétique optiquement active que nous avons préparée sont comparés dans le tableau suivant à ceux des substances "naturelles" obtenues par Stanier (22).

γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide			F.(non corr.) : Rotation spécifique :
(-)	"	synthétique	77,5-78° $[\alpha]_D^{24} = (-)48,6 \pm 2,2^\circ$ (c=0,915 H ₂ O)
(+)	"	naturel	76-77,5° $[\alpha]_D^{24} = (+)53,2^\circ$ (c = ?)
(-)	"	naturel	78-79° $[\alpha]_D^{24} = (-)50,7^\circ$ (c = ?)

On voit que le point de fusion du produit synthétique coïncide d'une façon satisfaisante avec ceux indiqués pour les formes naturelles.

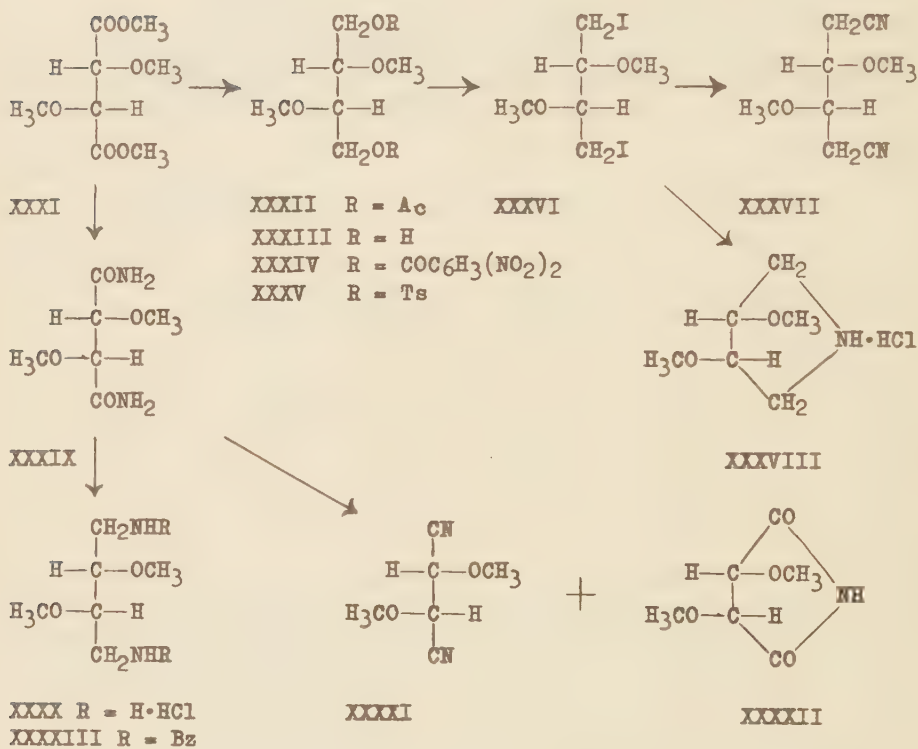
Par contre, notre rotation spécifique est un peu plus basse, mais il faut faire remarquer que les auteurs américains se montrent très discrets en ce qui concerne les conditions expérimentales de leurs déterminations de pouvoirs rotatoires.

Nous avons supposé qu'ils ont utilisé l'eau comme solvant. Malheureusement, nous n'avons trouvé aucune indication de concentration, de sorte qu'aucune comparaison directe n'est possible entre les chiffres qu'ils indiquent et ceux que nous avons obtenus. Quoiqu'il en soit, les caractères de la forme lévogyre synthétique se rapprochent suffisamment de ceux indiqués dans le cas de la forme naturelle pour qu'on puisse affirmer l'identité des deux produits. Nous pouvons ainsi attribuer à l'antipode dextrogyre du γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide, dont le rôle biologique est particulièrement intéressant, la formule de configuration (VII a).

Nos connaissances relatives à la stéréospécificité de l'enzyme lactonisante se trouvent ainsi précisées.

SECONDE PARTIE

SYNTHESE DE QUELQUES DERIVES DU L-DIMETHOXY-2,3-BUTANE



Au cours de ces recherches, nous avons envisagé la possibilité de dégrader ou de synthétiser directement l'un des antipodes de l'acide dihydroxy- ou diméthoxy-3,4-adipique.

En effet, la configuration des antipodes optiques d'une substance parente de celles-ci, l'acide méthoxy-3-adipique (XXIV), a été étudiée au cours de travaux récents. Lardon et Reichstein (23) en 1949, puis Brenneisen, Tamm et Reichstein (24) en 1956, le synthétisèrent à partir de l'acide méthoxy-2-succinique; Viscontini et Miglioretto (25) le dégradèrent en méthoxy-2-butane-diamine-1,4. Ces travaux semblaient susceptibles de servir de base à une étude similaire de l'acide diméthoxy-3,4-adipique.

Malheureusement, Lardon et Reichstein (23) se heurtèrent à de grandes difficultés et leurs premières conclusions assez hypothétiques ne furent pas vérifiées par les recherches plus récentes.

Avant d'avoir connaissance de ces dernières, nous avons entrepris la synthèse de l'acide diméthoxy-3,4-adipique à partir du L(+)-diméthoxy-2,3-succinate de méthyle (XXXI) par analogie avec les travaux de Lardon et Reichstein. Nous n'avons pas achevé cette synthèse, car nous avons rencontré les mêmes difficultés qu'eux. Toutefois, un certain nombre de produits intermédiaires ont été synthétisés et caractérisés.

Nous avons préparé le L(+)-diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 (XXXIII) (E. o,1 mm. : $92-7^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20}$: (+) $4,4 \pm 1,9^{\circ}$ (c = 1,07 dans l'eau) ; n_D^{23} : 1,4538-40) par réduction à l'hydrure d'aluminium et lithium en milieu étheré (rendement 48 %) du L(+)-diméthoxy-2,3-succinate de méthyl (XXXI) obtenu par méthylation du D-tartrate de méthyle.

Le diol (XXXIII) est d'abord isolé du mélange de réaction comme diacétate (XXXII) (E. o,27 mm. : $99-120^{\circ}$ avec un palier à 106°).

Nous en avons préparé le dérivé bis-dinitro-3,5-benzoylé de F. (non corr.) 181° (XXXIV).

Le traitement du L(+)-diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 par du chlorure de tosyloxy dans la pyridine donne le L(+)-ditosylate du diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 (XXXV) de F. (non corr.) $65-6^{\circ}$ et de $[\alpha]_D^{24}$: $(+)5,0 \pm 0,5^{\circ}$ ($c = 3,6$ dans le chloroforme), avec un rendement de 65 %.

Le ditosylate est transformé en L(-)-diiodo-1,4-diméthoxy-2,3-butane (XXXVI) par chauffage en tube scellé à 80° pendant 16 heures avec de l'iodure de sodium et de l'acétone anhydre.

Le diiodure brut, sous forme d'huile légèrement jaune, sera utilisé sans être distillé pour la suite de la synthèse. Nous en avons toutefois purifié un échantillon par distillation : E. 0,045 mm. : $64-70^{\circ}$; $[\alpha]_D^{18}$: $(-) 7,9 \pm 1,3^{\circ}$ ($c = 1,58$ dans le chloroforme) ; $n_D^{18} = 1,573$; $d_4^{21} : 2,09$. Le rendement en produit brut, déjà relativement pur, est voisin de 80-85 %.

Les fonctions iodées de ce corps se sont montrées peu réactives. Lors des essais de transformation en dinitrile (XXXVII) par le cyanure de sodium en milieu eau-alcool, bien que le mélange ait été chauffé 40 heures à reflux, les différentes fractions du produit de réaction, distillé en claisen, contenaient toutes de fortes concentrations en iode. Johnson, Jobling et Bodamer (26) préparèrent les formes méso (F. $99-100^{\circ}$) et racémique (F. $37-8^{\circ}$) de cette substance à partir du diacétoxymercure-1,4-diméthoxy-2,3-butane. Ils constatèrent, d'autre part, une absence de réactivité du méso-diiodo-1,4-diéthoxy-2,3-butane vis-à-vis des sels d'argent et du cyanure de sodium. Reichstein et collaborateurs (23, 24), observèrent pour le diiodo-1,4-méthoxy-2-butane le même manque de réactivité de l'iode voisin de la fonction méthoxyle à l'égard des cyanures alcalins.

Le dihydrazide de l'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique (XX) que nous avons préparé pour caractériser cet acide n'est probablement pas susceptible de servir de produit de départ à une dégradation de Curtius. En effet, les hydrazides d'acides hydroxylés en position favorable à la lactonisation ont généralement tendance à donner une lactone par traitement par les acides (27).

En revanche, il semble que la dégradation de la diamide ou du dihydrazide de l'acide diméthoxy-3,4-adipique en diméthoxy-2,3-butane-diamine-1,4 par les réactions de Hofmann ou de Curtius, soit (par analogie avec la dégradation du dihydrazide de l'acide β -méthoxy-adipique par Viscontini) tout à fait réalisable. Dans cet ordre d'idées, nous avons préparé le L(-)-dichlorhydrate de diméthoxy-2,3-butane-diamine-1,4 (XXXX).

Celui-ci est préparé par réduction de la L(+)-diméthoxy-2,3-succinamide (XXXIX). Cette amide est complètement insoluble dans l'éther, elle n'est que très légèrement soluble dans le tétrahydrofuran. Une suspension de l'amide dans une solution d'hydrure d'aluminium et lithium dans le tétrahydrofuran est chauffée à reflux pendant 8 heures. Le rendement est très faible et la diamine est isolée et purifiée comme dichlorhydrate de F. (inst.): 281° et de $[\alpha]_D^{25}$: (-) $15,9 \pm 1,7^{\circ}$ ($c = 1,15$ dans l'eau). Le dérivé dibenzoylé de cette diamine (XXXVIII) fond à $137,5-139^{\circ}$ (corr.) et présente un $[\alpha]_D^{25}$: (-) $10,9 \pm 3,6^{\circ}$ ($c = 0,55$ dans l'alcool absolu).

Pour le cas où la réduction à l'hydrure de lithium et aluminium se serait montrée totalement impraticable par le manque de solubilité de la diamide dans le solvant utilisé, nous avons préparé par deshydratation de celle-ci avec du chlorure de thionyle le L(+)-diméthoxy-2,3-succinonitrile (XXXI) (F. (corr.) : $55,5 - 56,5^{\circ}$; $[\alpha]_D^{25}$: (+) $170,5 \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,98$ dans le chloroforme). Le rendement de la deshydratation est faible et il y a formation de (+)-diméthoxy-succinimide (XXXII) comme produit secondaire. La

réduction de ce dinitrile (XXXXI) en diméthoxy-2,3-butane-diamine-1,4 (XXXX) aurait été essayée au cas où l'obtention de cette dernière n'aurait pas été possible par la voie directe.

Nous avons pensé qu'il serait peut-être aussi possible de préparer la diméthoxy-2,3-butane-diamine-1,4 par l'action de l'ammoniac sur le L(-)-diiodo-1,4-diméthoxy-2,3-butane (XXXVI). Le diiodure, dissous dans une solution saturée à 0° d'ammoniac dans l'alcool méthylique, est chauffé en tube scellé à 110° pendant 6 heures. Le chlorhydrate de l'amine obtenue est très probablement celui de la diméthoxy-3/4-pyrrolidine (XXXVIII) de F. (corr.) 162-7° et de $[\alpha]_D^{22} : (-) 9,4 \pm 2,1^{\circ}$ (c = 0,96 dans l'eau).

Partie expérimentale

Les points de fusion indiqués (corr.) ont été pris à un microscope à platine chauffante, ceux indiqués (non corr.) l'ont été en tube dans un bain d'acide sulfurique avec un thermomètre non corrigé et ceux indiqués (inst.) l'ont été sur un bloc Maquenne.

1) DL-dihydroxy-3,4-adipate de baryum (II a & b).-

Deux récipients noircis, dans chacun desquels sont introduits 15,0 g. d'acide $\Delta\beta$ -dihydromuconique trans (I) *) (F. 195-7°, non corr.) (104 mM), 114 cm³ de NaON n, 45 cm³ d'eau, 15,6 g. de chlorate de sodium et 4,85 cm³ d'une solution aqueuse (c = 1) de tétr oxyde d'osmium, sont thermostatés 17 heures dans un bain à 40° et, après refroidissement et addition de 95 cm³ de NaOH n, abandonnés 4 heures à T. ord.

Les deux mixtures réunies sont neutralisées par HCl n (env. 12 cm³), traitées par 72 g. d'acétate de baryum, filtrées sur noir animal et précipitées par addition de 1200 cm³ d'éthanol absolu à la solution agitée mécaniquement à env. 6°. Le sel de

*) L'acide $\Delta\beta$ -dihydromuconique trans est préparé par deshydratation et chloruration de l'acide mucique par le PCl_5 et réduction à l'amalgame de sodium de l'acide dichloro-2,5-muconique obtenu (d'après Kuhn et Winterstein (28)).

baryum brut, filtré, lavé (alcool-eau, alcool, éther) et séché à l'exsiccateur en présence d'acide sulfurique, pèse 71 g.

NON-SATURATION : 167 mg. subst. consomment 0,4 cm³ de brome aqueux 0,1 n. Au total, il reste env. 13 mM non saturées sur 208 de départ.

FONCTIONS CARBOXYLIQUES : 0,6 g. subst. sont décomposés par 3,3 cm³ d'H₂SO₄ n. Au total, 390 mEq. de fonctions carboxyliques.

Le sel de baryum très impur sera utilisé tel quel pour les étapes suivantes.

L'augmentation de la durée de réaction permet une oxydation plus complète de la double liaison. Après 20 heures, lors d'un autre essai, il ne restait plus dans la liqueur de réaction que les 5,2 % de la non-saturation primitive, mais le rendement réel en acide dihydroxylé, comme l'a révélé son isolement, n'était pas plus élevé.

2) Acide DL-dihydroxy-3,4-adipique (III a & b).-

14,5 g. de DL-dihydroxy-3,4-adipate de baryum brut (II a & b) (d'une préparation à partir de 50,7 mM d'acide dihydromuconique), partiellement dissous dans un peu d'eau, sont décomposés par la quantité d'H₂SO₄ n exactement équivalente aux ions Ba⁺⁺ (entre 100 et 110 cm³). La liqueur filtrée sur noir animal est concentrée sous vide (bain à 35°) à env. 30 cm³, filtrée et évaporée à sec sous vide.

Les 6,27 g. de produit brut sont lavés successivement par 3,4 et 4 cm³ d'acétone, donnant 4,7 g. d'acide de F. (non corr.) ; 127-8° d. (séchés à l'exsiccateur et sur P₂O₅ à 30°).

Rendement rapporté à l'acide dihydromuconique : 52%.

1,42 g. sont dissous rapidement dans 15 parties de dioxane chaud ; ce qui ne se dissout pas rapidement est éliminé lors d'une filtration à chaud et la liqueur est immédiatement refroidie. Le précipité est à 3 reprises reprécipité de 32 parties de dioxane par addition d'éther de pétrole, en ne chauffant que le moins possible le dioxane et en ajoutant immédiatement l'éther de pétrole pour que l'acide reste le moins longtemps en solution. (En effet, les essais de purification des antipodes de cet acide ont montré qu'il a tendance à se lactoniser en solution concentrée). Une dernière recristallisation dans 35 parties de dioxane donne 0,5 g. d'acide de F. (non corr.) : 137° d. (L'eau mère donne par addition d'éther de pétrole 0,21 g. de F. (non corr.) : $136-7^{\circ}$ d.).

Il cristallise du dioxane en aiguilles incolores dont la forme disparaît par un lavage à l'éther de pétrole.

ANALYSE $C_6H_{10}O_6$ PM : 178,14

3,815 mg. subat. ont donné 5,690 mg. CO_2 et 1,900 mg. H_2O .

Calculé :	C 40,45	H 5,66 %
Trouvé :	C 40,70	H 5,57 %

3) Scission en antipodes optiques de l'acide DL-dihydroxy-3,4-adipique (III a & b).-

Des essais préliminaires de résolution en antipodes sont effectués par cristallisations fractionnées dans l'eau des sels de l'acide dihydroxy-3,4-adipique et des alcaloïdes suivants : sels neutres et acides de strychnine, de cinchonine, de cinchonidine et de quinine et par cristallisation dans l'éthanol absolu des sels neutre et acide de brucine.

Les sels sont préparés par neutralisation de l'acide par l'alcaloïde.

Pour la mesure du pouvoir rotatoire, l'échantillon du sel est décomposé par un très léger excès de baryte, l'alcaloïde est extrait au chloroforme ou filtré et la liqueur neutralisée est filtrée sur noir animal. La lecture de la rotation spécifique du dihydroxy-3,4-adipate de baryum est effectuée directement sur cette solution. Ces mesures sont très imprécises. (La prise est calculée sur le poids de sel d'alcaloïde).

Sel neutre de strychnine.

0,2 g. d'acide et 0,79 g. d'alcaloïde, recristallisés de 45 cm³ d'eau à 0°, donnent 0,29 g. de sel de strychnine. La rotation moléculaire du sel de baryum correspondant est approximativement : $[M]_D^{19} = (+) 12$ (0,196 g. de sel de strychnine sont décomposés dans un volume d'environ 3 cm³ d'eau ; $a = (+) 0,18 \pm 0,02^0$; $l = 2$ d).

Sel acide de strychnine.

0,2 g. d'acide et 0,314 g. d'alcaloïde, recristallisés de 4,7 cm³ d'eau à T. ord., donnent 0,224 g. de sel acide de strychnine. La rotation moléculaire du sel de baryum correspondant est approximativement : $[M]_D^{19} = (+) 10^0$ (0,109 g. du sel acide de strychnine sont décomposés dans un volume d'environ 2,7 cm³ d'eau. $a = (+) 0,16 \pm 0,02^0$; $l = 2$ d).

Sel neutre de cinchonine.

0,2 g. d'acide, neutralisés par un excès de cinchonine et recristallisés de 6,2 cm³ d'eau à T. ord. donnent 0,155 g. de cinchonine. La rotation moléculaire du sel de baryum correspondant est approximativement : $[M]_D^{25} = (+) 9^0$ (0,140 g. du sel de cinchonine sont décomposés dans un volume d'environ 4 cm³ d'eau ; $a = (+) 0,082 \pm 0,02^0$; $l = 2$ d).

Sel acide de cinchonine.

Ce sel est très soluble dans l'eau où il ne peut pas être fractionné.

Sel neutre de cinchonidine.

0,2 g. d'acide et 0,66 g. de cinchonidine, recristallisés de 12 cm³ d'eau à T. ord., puis de 16 cm³ à 3°, donnent 0,126 g. de sel de cinchonidine, qui, transformé en sel de baryum, est pratiquement racémique.

Sel acide de cinchonidine.

0,2 g. d'acide et 0,276 g. de cinchonidine, recristallisés de 3,5 cm³ d'eau à T. ord., donnent 0,152 g. de sel acide de cinchonidine qui, transformé en sel de baryum, est légèrement dextrogyre.

Sel neutre de quinine.

0,2 g. d'acide et 0,730 g. de quinine anhydre, recristallisés de 45 cm³ d'eau à T. ord., donnent 0,383 g. de sel de quinine. La rotation moléculaire du sel de baryum correspondant est approximativement : $[M]_D^{24} : (-) 4-5^{\circ}$ (0,195 g. de sel de quinine sont décomposés dans un volume d'environ 5 cm³ d'eau; $\alpha = (-) 0,045 \pm 0,02^{\circ}$; $l = 2$ d).

Sel acide de quinine.

0,2 g. d'acide et 0,304 g. de quinine anhydre, recristallisés de 8 cm³ d'eau à T. ord., donnent 0,166 g. de sel acide de quinine qui, transformé en sel de baryum est pratiquement racémique.

Sels neutre et acide de brucine.

Le fractionnement dans l'alcool absolu de ces sels a donné des résultats peu reproductibles.

4) Sel de strychnine de l'acide dihydroxy-3,4-adipique dextro-gyre (IV b)..-

43 g. de DL-dihydroxy-3,4-adipate de baryum brut (II a & b) (provenant de 126 mM d'acide dihydromuconique), partiellement solubilisés par agitation à T. ord. dans 500 cm³ d'eau, sont agités plusieurs heures à la machine avec une solution chaude de 110 g. de sulfate neutre de strychnine (128 mM) dans 1000 cm³ d'eau.

La solution diluée à 2000 cm³, chauffée sous agitation dans un bain d'eau jusqu'à 70° est filtrée sur noir animal et le résidu lavé par 200 cm³ d'eau chaude. Le précipité qui a cristallisé des liqueurs combinées maintenues 12 heures à env. 16° est filtré et conservé humide pour permettre une meilleure redissolution. Le séchage à l'exsiccateur donnerait 31,6 g. (séchage d'une partie aliquote).

Les progrès du fractionnement sont suivis par la mesure de la rotation spécifique d'un échantillon décomposé en acide libre.

Méthode standard : Un échantillon de sel d'alcaloïde est dissous à chaud dans un peu d'eau et décomposé par un léger excès de baryte (virage de la phénolphthaléine). La strychnine est extraite par lavages répétés au chloroforme. La solution neutralisée par une goutte d'acide sulfurique dilué est filtrée sur noir animal et précipitée par deux volumes d'éthanol absolu. Le précipité filtré est lavé (éthanol, éther) et séché à l'exsiccateur.

Une prise du sel de baryum, d'où sera calculé le poids d'acide libre formé, partiellement solubilisée dans une quantité mesurée d'eau, est traitée par la quantité calculée d'acide sulfurique 0,1 ou 0,3 N (généralement très léger excès d'ions SO₄'').

La mesure de la rotation spécifique s'effectue sur la solution, agitée 5 min. et centrifugée 5 min. ; (pH : 2-3).

ROTATION SPECIFIQUE de l'acide libéré par la méthode standard à partir de la fraction de sel de strychnine décrite précédemment (0,0116 g. sel de baryum ; 0,3 cm³ H₂O ; 0,74 cm³ H₂SO₄ 0,1 n).

$$[\alpha]_D^{17} = (+) 12,6 \pm 3,1^{\circ}$$

(c = 0,633 dans l'eau ; a = (+) 0,08 $\pm$ 0,02⁰ ; l = 1 d).

L'eau mère refroidie et maintenue à env. 12⁰ pendant 24 heures, laisse cristalliser env. 10 g. du sel enrichi en acide lévogyre. Celui-ci conserve par recristallisation à peu près la même composition.

ROTATION SPECIFIQUE de l'acide libéré à partir de cette fraction selon la méthode standard. La moyenne de plusieurs essais donne une valeur de $[\alpha]_D$ à T. ord., voisine de (-) 10⁰.

La fraction enrichie en antipode dextrogyre précédemment décrite est recristallisée, dans les mêmes conditions, dans 700 cm³ d'eau ; le produit humide donnerait 20 g. de produit séché à l'exsiccateur.

ROTATION SPECIFIQUE d'un échantillon décomposé par la méthode standard pour la mesure de la rotation spécifique de l'acide libre (0,00835 g. sel de baryum ; 0,3 cm³ H₂O ; 0,533 cm³ H₂SO₄ 0,1 n)

$$[\alpha]_D^{18} = (+) 16,7 \pm 3,5^{\circ}$$

(c = 0,570 dans l'eau ; a = (+) 0,095 $\pm$ 0,02⁰ ; l = 1 d).

Cette fraction est recristallisée dans 350 cm³ d'eau. Le précipité qui pèse 37 g. humide donnerait env. 15,4 g. de produit séché à l'exsiccateur.

Rendement rapporté à l'acide dihydromuconique :
env. 14 %.

Un échantillon séché plusieurs jours à l'exsiccateur

teur en présence d'acide sulfurique et de potasse caustique a les propriétés physiques suivantes :

F. (non corr.) 172° décomposition partielle, $247-50^{\circ}$ fusion et décomposition ; cristaux en flocons de neige.

ROTATION SPECIFIQUE de ce sel de strychnine

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = (-) 24,5 \pm 2,1^{\circ}$$

(c = 0,950 dans l'eau ; a = $(-) 0,233 \pm 0,02^{\circ}$; l = 1 d).

ROTATION SPECIFIQUE de l'acide libéré selon la méthode standard à partir de ce sel de strychnine (0,0182 g. sel de baryum ; 0,3 cm³ H₂O ; 0,388 cm³ H₂SO₄ 0,3 n).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = (+) 19,3 \pm 1,3^{\circ}$$

(c = 1,51 dans l'eau ; a = $(+) 0,29 \pm 0,02^{\circ}$; l = 1 d).

ANALYSE C₄₈H₅₄N₄O₁₀ PM : 846,52 (calculé sans eau de cristallisation)

4,315 mg. de subst. ont donné 10,128 mg. CO₂ et 2,511 mg. H₂O

4,190 mg. de subst. ont donné 0,246 cm³ N₂ (19°/730 mm)

Calculé : C 68,06 H 6,43 N 6,62 %

Trouvé : C 64,05 et 64,45 H 6,51 et 6,89 N 6,59 %

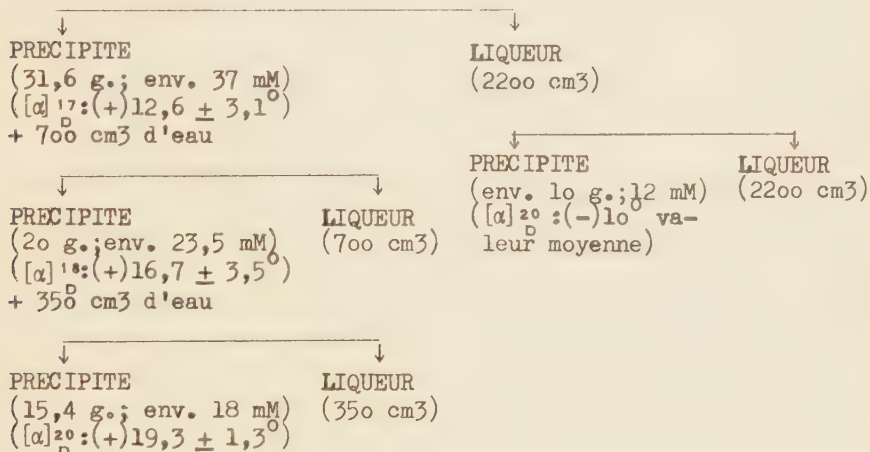
SCHEMA DU FRACTIONNEMENT DU SEL DE STRYCHNINE.

(Les rotations spécifiques indiquées sont celles de l'acide libéré selon la méthode standard).

43 g. DL-dihydroxy-3,4-adipate de baryum brut provenant de 126 mM d'acide dihydromuconique

+ 110 g. sulfate de strychnine

+ 2200 cm³ d'eau



Les différentes eaux mères du fractionnement du sel de strychnine seront transformées en sel de cinchonine et refractionnées.

5) Sel de cinchonine des antipodes de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (V a et V b).

Le sel neutre de cinchonine est préparé soit à partir du DL-dihydroxy-3,4-adipate de baryum brut (II a & b) soit à partir d'une des eaux mères du fractionnement du sel de strychnine (après décomposition par un léger excès de baryte, extraction de la

strychnine au chloroforme, précipitation de l'excès de baryte par H_2SO_4 dilué et filtration sur noir animal.)

La solution de sel de baryum est traitée par la quantité exactement équivalente de sulfate neutre de cinchonine solide (agitation à la machine). Filtrée sur noir animal, la liqueur est fractionnée par concentrations successives et par recristallisations (amorcées lorsque des échantillons enrichis en antipodes sont déjà obtenus).

Sel de cinchonine de l'acide dihydroxy-3,4-adipique dextrogyre (V b) :

Une solution du sel de cinchonine préparée à partir de 1 g. de DL-dihydroxy-3,4-adipate de baryum brut (II a & b) (provenant de 3,0 mM d'acide dihydromuconique), concentrée sous vide à 12,5 cm³, grattée et abandonnée une nuit à 3°, donne 0,400 g. d'aiguilles ayant comme rotation spécifique de l'acide libéré par la méthode standard, $[\alpha]_D^{20}$: env. (+) 13-18° (c = 0,46 dans l'eau).

Sel de cinchonine de l'acide dihydroxy-3,4-adipique lévogyre (V a) :

Lors de la cristallisation fractionnée d'une solution de dihydroxy-3,4-adipate de cinchonine (préparé à partir des sels de strychnine des eaux mères du fractionnement du DL-dihydroxy-3,4-adipate de strychnine), on obtient une fraction, dont l'acide libéré par la méthode standard à la rotation spécifique suivante : $[\alpha]_D^{20} = (-) 12,5 \pm 2^\circ$ (c = 0,89 dans l'eau).

4,5 g. de cette fraction sont chauffés rapidement dans 65 cm³ d'eau, débarrassés par filtration sur noir animal d'un peu de cinchonine libérée par décomposition (0,77 g.), (au-dessus de 40-50°, le sel de cinchonine se décompose légèrement par chauffage prolongé), et abandonnés 2 jours à 3°, après avoir

frotté avec une baguette pour amorcer. 1,95 g. de prismes allongés sont ainsi obtenus.

ROTATION SPECIFIQUE de l'acide libéré selon la méthode standard (0,01029 g. sel de baryum ; 0,656 cm³ H₂SO₄ 0,1 n)

$$[\alpha]_D^{21} = (-) 18 \pm 2,2^{\circ}$$

(c = 0,89 dans l'eau ; a = (-) 0,16 $\pm$ 0,02⁰ ; l = 1 d)

6) (+)-Dihydroxy-3,4-adipate de baryum (II b).-

5 g. de sel de strychnine de l'acide dihydroxy-3,4-adipique dextrogyre (IV b) humide qui donneraient par séchage à l'exsiccateur env. 2,0 g. sont décomposés en solution aqueuse tiède par un léger excès de baryte. La strychnine est extraite par lavages répétés au chloroforme. La solution neutralisée par une goutte d'acide sulfurique dilué est filtrée sur noir animal.

La solution (30 cm³) agitée mécaniquement et refroidie dans un bain de glace est précipitée par addition de 60 cm³ d'éthanol absolu. Le solide est reprecipité dans des conditions identiques dans 40 cm³ d'eau par 100 cm³ d'alcool, il est filtré et séché à l'exsiccateur sur acide sulfurique et potasse caustique env. 1 $\frac{1}{2}$ jour ; 0,609 g. de sel de baryum dextrogyre sont ainsi obtenus,

ROTATION SPECIFIQUE de ce sel de baryum

$$[\alpha]_D^{20} = (+) 8,0 \pm 3^{\circ}$$

(c = 0,66 dans l'eau ; a = (+) 0,053 $\pm$ 0,02⁰ ; l = 1 d).

ROTATION MOLECULAIRE du sel de baryum en tenant compte du poids moléculaire déterminé par l'analyse

$$[M]_D^{20} = (+) 25,9 \pm 9^{\circ}$$

ROTATION SPECIFIQUE de l'acide libéré de ce sel de baryum selon la méthode standard, en tenant compte du poids moléculaire déter-

miné par l'analyse pour le sel de baryum (0,01957 g. sel de baryum ; 0,2 cm³ H₂O ; 0,417 cm³ H₂SO₄ 0,3 n)

$[\alpha]_D^{10} = (+) 20,0 \pm 1,1^{\circ}$

$[M]_D^{10} = (+) 35,6 \pm 2^{\circ}$

(c = 1,75 dans l'eau ; a = (+) 0,350 $\pm$ 0,02⁰ ; l = 1 d)

ANALYSE C₆H₈O₆Ba

PM : 313,48

C₆H₈O₆Ba + 1/2 (H₂O)

PM : 322,49

5,818 mg. subst. ont donné 4,200 mg. BaSO₄

Calculé anhydre : Ba 43,82 % avec 1/2 H₂O : Ba 42,59 %

Trouvé : Ba 42,48 %

Le poids moléculaire de ce sel incomplètement anhydre est donc 323,4 ; il contient à peu près une demi-molécule d'eau.

7) Acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique (III b).-

L'acide brut est préparé par la même méthode que le racémique, mais il n'a pas été possible de l'obtenir suffisamment pur pour qu'il puisse être soumis à une analyse quantitative. En effet, à cause de sa plus grande solubilité, la substance optiquement active se lactonise partiellement en solution concentrée avec grande facilité, avec formation de (+)- γ , γ -dilactone. Cette réaction est observée déjà lors de la concentration à sec de sa solution aqueuse et au cours de la purification, particulièrement en solution dans l'acétone anhydre.

Cet acide sera caractérisé comme γ , γ -dilactone (VI b) et comme dihydrazide (XX) et di-phénylhya-zide (XXI) préparés à partir de celle-ci.

Il a déjà été indiqué à plusieurs reprises que la rotation spécifique de l'acide dihydroxy-3,4-adipique, fraîche-

ment préparé en solution aqueuse diluée (méthode standard à partir du sel de baryum), est pour l'antipode dextrogyre voisine de (+) 20° , pour la raie D et à T. ord.

Un échantillon d'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique impur fut obtenu en recristallisant le produit brut obtenu par évaporation à sec sous vide de sa solution aqueuse. En effet, la γ, γ -dilactone (VI b) bien cristallisée est filtrée et il reste dans l'eau mère l'acide libre que l'on obtient par une évaporation rapide sous vide et un lavage par un peu d'acétone. Il est souillé de dilactone. (F. (non corr.) $105-115^{\circ}$: $[\alpha]_D^{20} = (+) 30 \pm 1,6^{\circ}$ ($c = 1,26$ dans l'eau ; $a = (+) 0,38 \pm 0,02^{\circ}$; $l = 1 d$) ; pH de la solution = 3).

0,5 cm³ de la solution utilisée pour la mesure de la rotation spécifique consomment 0,68 cm³ de NaOH 0,0995 n ; la concentration en fonctions carboxyliques est le 95 % de celle qu'aurait l'acide pur.

8) DL- γ, γ -dilactone de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (VI a & b).

0,89 g., 0,955 g. et 0,60 g. respectivement de DL-dihydroxy-3,4-adipate de baryum brut (II a & b) (préparés à partir de 2,61, 2,80 et 1,76 mM d'acide dihydromuconique) sont décomposés en solution aqueuse par la quantité d' H_2SO_4 n exactement équivalente aux ions Ba^{++} (4,95, 5,32 et 3,3 cm³).

Le sulfate de baryum est filtré et les solutions, diluées par de l'eau et acidifiées par HCl concentré aux volumes et concentrations indiqués ci-dessous sont évaporées dans des cristallisoirs de 7,5 cm de diamètre.

Avant d'être complètement à sec, les mixtures sont refroidies et menées complètement à sec à l'exsiccateur en présence de potasse caustique solide. Les résidus sont repris par de l'a-

cétate d'éthyle chaud et cristallisés par concentration de leurs solutions dans ce solvant. (Évaporer sous demi-vide dans un courant d'air sec).

Le premier échantillon est lactonisé par évaporation au bain de vapeur, pendant env. 2 heures, de sa solution dans 62 cm³ d'HCl n, donnant 0,162 g. de dilactone cristallisée dans l'acétate d'éthyle ; F. (corr.) 127-130°. Cette substance cristallise en bâtonnets dans l'éther.

Rendement rapporté à l'acide dihydromuconique : 43,7 % ; rapporté aux ions Ba⁺⁺ précipités par H₂SO₄ : 46 %.

Le second échantillon est lactonisé par évaporation jusqu'à env. 0,3 cm³ dans un bain à 68-70° pendant 6 heures, puis complètement sous vide en présence de KOH solide à T. ord., de sa solution dans 67 cm³ d'HCl n, donnant 0,193 g. de dilactone cristallisée dans l'acétate d'éthyle ; F. (corr.) 125-9°.

Rendement rapporté aux ions Ba⁺⁺ précipités par H₂SO₄ : 51 %.

Le troisième échantillon est lactonisé par évaporation dans un bain de vapeur pendant 1 heures 15 min. de sa solution dans 50 cm³ d'HCl 0,5 n, donnant 0,1175 g. de dilactone cristallisée dans l'acétate d'éthyle ; F. (corr.) 121-4°. Rendement rapporté aux ions Ba⁺⁺ précipités par H₂SO₄ : 50 %. Une recristallisation dans le même solvant donne 0,1044 g. de produit fondant à 125-7° (corr.) .

Un échantillon de DL-dilactone purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle présente un F. (non corr.) : 129-131°.

Linstead (5) a déjà préparé cette substance, F. 127-8°, par plusieurs voies et, particulièrement, par lactonisation dans l'acide chlorhydrique dilué du DL-dihydroxy-3,4-adipate de méthyle (X a & b).

9) (+)- γ , γ -Dilactone de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (VIb).

15,2 g. de dihydroxy-3,4-adipate de strychnine (IV b) (sel de l'antipode dextrogyre) humide qui auraient donné par séchage à l'exsiccateur env. 6,3 g., sont comme précédemment décomposés en leur sel de baryum, dont la solution est traitée par la quantité d'acide sulfurique n exactement équivalente aux ions Ba⁺⁺ (14,7 cm³), filtrée sur noir animal, diluée à 208 cm³, additionnée de 9,2 cm³ d'HCl 12 n et évaporée (solution 0,5 n en HCl au début) au bain de vapeur, durant 1 heure 25 min. dans 4 cristallisoirs de 7,5 cm. de diamètre.

Avant d'être complètement à sec, les mixtures sont refroidies et frottées avec une baguette pour amorcer la cristallisation ; elles sont menées complètement à sec à l'exsiccateur en présence de potasse caustique solide. On obtient après recristallisation dans l'acétate d'éthyle 0,700 g. de (+) dilactone de F. (corr.) : 117-18,5°.

Après une seconde recristallisation dans le même solvant, le point de fusion devient : 122-3° (corr.).

Le produit cristallise en polyèdres trapus dans l'acétate d'éthyle et en bâtonnets dans l'éther.

Rendement 66 %.

ROTATION SPECIFIQUE en solution aqueuse

$$[\alpha]_D^{19} = (+) 143 \pm 2,5^{\circ}$$

$$(c = 0,785 \text{ dans l'eau ; } a = (+) 1,12 \pm 0,02^{\circ} ; l = 1 \text{ d})$$

Le même échantillon après 4 jours à 32°

$$[\alpha]_D^{32} = (+) 126 \pm 2,5^{\circ} \quad (a = (+) 0,99 \pm 0,02^{\circ})$$

ANALYSE $C_6H_6O_4$

PM : 142,108

3,660 mg. subst. ont donné 6,830 mg. CO_2 et 1,340 mg. H_2O

Calculé : C 50,71 H 4,25 %

Trouvé : C 50,92 H 4,10 %

10) (-)- γ -Carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide (VII b).

L'acide lactonique non saturé lévogyre (VII b) est préparé à partir de la (+)- γ, γ -dilactone de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (VI b) par la méthode décrite par Linstead (5) pour l'obtention du produit racémique (F. 110°) avec un rendement de 37,5 % à partir de la DL-dilactone.

0,96 g. de (+) - γ, γ -dilactone en solution dans 24 cm³ d'eau sont traités par portions de 2 cm³. A chaque portion, continuellement agitée à 20-23°, 0,75 cm³ de NaOH n sont ajoutés goutte à goutte pendant env. 10-15 sec. Environ 65 sec. après le début de l'addition de NaOH, 0,75 cm³ d'HCl n sont ajoutés pendant env. 15 sec.

La solution qui a jauni après l'addition de NaOH redevient incolore lors de celle d'HCl.

Les liqueurs combinées (pH 2-3) sont concentrées à sec au vide et le résidu extrait complètement par de l'acétate d'éthyle absolu. La solution filtrée est évaporée à sec au vide et est cristallisée par dissolution à chaud dans 0,5 cm³ d'acétate d'éthyle, frottage avec une baguette pendant le refroidissement et addition de 0,5 cm³ d'éther sec fraîchement distillé. Après repos d'un jour à 3°, le précipité est filtré, lavé et é-

tendu sur porcelaine poreuse, il pèse 0,3210 g. et fond à $70-74^{\circ}$ (corr.). La liqueur mère par évaporation à l'air jusqu'à consistance mielleuse (cristaux) et application du tout sur porcelaine poreuse donne encore 0,0494 g. de F. (corr.) : $74-8^{\circ}$.

Rendement 38,6 %.

Cette substance, après recristallisation dans les mêmes conditions se présente en plaquettes polygonales et parallélogrammes de F. (corr.) : $75-77,5^{\circ}$ et F. (non corr.) : $77,5 - 78^{\circ}$, après séchage d'une heure sur P_2O_5 à 40° .

ROTATION SPECIFIQUE

$$[\alpha]_D^{21} = (-) 48,6 \pm 2,2^{\circ}$$

(c = 0,915 dans l'eau : a = (-) $0,445 \pm 0,02^{\circ}$; l = 1 d)

$$[\alpha]_D^{20} = (-) 81 \pm 2,3^{\circ}$$

(c = 0,865 dans AcOEt ; a = (-) $0,70 \pm 0,02^{\circ}$; l = 1 d)

ANALYSE



PM : 142,108

4,117 mg. subst. ont donné 7,687 mg. CO_2 et 1,667 mg. H_2O .

Calculé : C 50,71 H 4,25 %

Trouvé : C 50,95 H 4,53 %

Sistrom et Stanier (22) indiquent pour les deux antipodes qu'ils ont obtenu par voie biologique : Isomère dextrogyre, F. (non corr.) $76-77,5^{\circ}$; $[\alpha]_D^{24} = (+) 53,2^{\circ}$; isomère lévogyre, F. (non corr.) $78-79^{\circ}$; $[\alpha]_D^{24} = (-) 50,7^{\circ}$.

11) Oxydation et dégradation du DL- γ -carboxyméthyl- Δ^{α} -buténolide (VII a & b) en acide DL-malique (VIII b & a).

OXYDATION PAR LE PERMANGANATE

Lors d'un essai préliminaire, selon une modification de la méthode de Linstead (16), 0,200 g. d'acide DL-lactoni-

que en solution dans 20 cm³ d'acide acétique stable à l'oxydation et refroidis à 15°, sont traités goutte à goutte durant 1 h. 45 min. par une solution de 0,518 g. de KMnO₄ dans 8,6 cm³ d'eau et 17,2 cm³ d'acide acétique.

L'acide acétique est évaporé sous vide et le résidu est repris par de l'eau et neutralisé par du bicarbonate de sodium, ce qui provoque la coagulation du MnO₂.

Cette méthode est abandonnée, car au cours de la réaction, il semble qu'une partie de l'acide malique précipite comme sel de manganèse peu soluble, ce qui rend sa séparation difficile.

OXYDATION PAR L'OZONE

0,200 g. (1,41 mM) de DL- γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide (préparé soit à partir de l'acide muconique cis-cis (16), soit à partir de la γ, γ -dilactone de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (5), en solution légèrement sursaturée dans 1,2 cm³ d'acide acétique glacial stable à l'oxydation, sont soumis à une température d'env. 15-16° à l'action d'un courant d'oxygène ozoné.

Appareillage.-

Un courant d'oxygène (6 litres/heure) traverse un ozoneur à effluveurs et barbote dans la solution à oxyder, puis dans une solution à env. 5 % de KI, dont le contenu en I₂ sera titré par une solution de thiosulfate de sodium 0,1 n.

L'éprouvette de réaction est plongée dans un bain à 15-16°.

Dosage de l'ozone produit par l'appareillage.-

Lorsque le courant d'oxygène à travers l'appareillage est régulier (la place de l'échantillon étant occupée par 1,2 cm³ d'acide acétique glacial stable à l'oxydation), l'effluve est établi pendant 10 min. et le courant d'oxygène laissé encore exactement 5 min. pour rincer l'appareillage.

(2/25 de la solution de IK consomment 2,95 cm³ de Na₂S₂O₃ 0,1 n)

En 10 min. d'effluve et 5 min. de rinçage, production de 88,5 mg. (1,84 mM) d'ozone.

Ozonation.-

L'échantillon de buténolide est ozoné dans les mêmes conditions (20 min. d'effluve et 5 min. de rinçage, puis 10 min. d'effluve et 5 min. de rinçage).

(Après les 20 min. d'effluve, 2/25 de la solution de IK consomment 4,15 cm³ de Na₂S₂O₃ 0,1 n et après les 10 min. d'effluve, 2/25 de la solution de IK consomment 2,65 cm³ de Na₂S₂O₃ 0,1 n).

Ceci indique le passage de 4,255 mM d'ozone non réduites.

L'échantillon a consommé au total 1,265 mM d'ozone.

La solution d'ozonide est 4 fois de suite concentrée sous vide et reprise par quelques gouttes d'eau. Le sirop, résidu d'une dernière concentration, est additionné de 1,25 cm³ d'eau, puis de 0,32 cm³ de brome (0,94 g.) et abandonné à l'obscurité 62 heures en agitant de temps en temps pour faire passer en solution la couche de brome. La liqueur est 3 fois de suite concentrée sous vide et diluée par de l'eau pour éliminer l'excès de brome. Elle est portée enfin à 100 cm³, bouillie 5 min. avec 1,1 g. de carbonate de calcium et filtrée sur noir animal.

Le précipité contenant les sels insolubles de cal-

cium et en particulier l'oxalate de calcium, est extrait par l'acide chlorhydrique. La liqueur chlorhydrique, par neutralisation (milieu tamponné ammoniacque et acide acétique pH 5), ne laisse précipiter que quelques milligrammes d'oxalate de calcium. La plus grande partie de cet acide a probablement été oxydée par l'excès de brome.

La liqueur contenant le malate de calcium (pH 6) est concentrée pratiquement à sec sous vide.

Le résidu est additionné d'un peu d'alcool, gratté et abandonné 8 heures à 3°. Le précipité est filtré et lavé par de l'alcool absolu (Total de l'alcool : 8-10 cm³). Le sel de calcium brut, séché à l'exsiccateur (0,28 g.) est chauffé quelques instants dans 2 cm³ d'eau, dans un bain d'eau bouillante et abandonné 3 heures à T. ord. Le DL-malate de calcium est filtré, lavé avec 1,5 cm³ d'eau glacée et séché à l'exsiccateur (0,1726 g.).

0,1161 g. de ce dernier sont traités en milieu aqueux par 0,9 cm³ d'une solution normale d'acide oxalique. Le mélange, chauffé à ébullition, est filtré sur noir animal après refroidissement (il reste un petit excès d'ions Ca⁺⁺). La liqueur est passée sur colonne d'Amberlite IR-100 et menée à sec sous vide, donnant 0,074 g. d'acide DL-malique brut de F. (non corr.): 124-6°.

Rendement 58 %.

L'acide brut est recristallisé par dissolution dans une partie d'alcool absolu et précipitation sur addition de benzène.

F. (non corr.) et F. de mélange : 128-129°, avec un échantillon d'acide DL-malique commercial purum (Fluka) de F. (non corr.) : 128,5-129,5°.

12) Oxydation et dégradation du (-)- γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide (VII b) en acide D(+)-malique (VIII b).-

OXYDATION PAR L'OZONE

0,1994 g. (1,40 mM) de (-)- γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide en solution dans 1,2 cm³ d'acide acétique glacial stable à l'oxydation sont soumis à une température d'environ 15-16° à l'action d'un courant d'oxygène ozoné.

Appareillage.-

Identique à celui utilisé pour l'ozonation du racémique.

Dosage de l'ozone produit par l'appareillage.-

Pour 10 min. d'effluve et 5 min. de rinçage (2/25 de la solution de IK consomment 2,95 cm³ de Na₂S₂O₃ 0,1 n), production de 88,5 mg. (1,84 mM) d'ozone.

Ozonation.-

L'échantillon de buténolide est ozoné dans les mêmes conditions que le racémique. Après 20 min. d'effluve et 5 min. de rinçage, (2/25 de la solution de IK consomment 3,7 cm³ de Na₂S₂O₃ 0,1 n), 2,31 mM d'ozone non réduites ont passé.

L'échantillon a consommé 1,37 mM d'ozone. Il est soumis encore quelques minutes à l'ozonation (5-6 min. d'effluve, 5 min. de rinçage) avec une faible consommation d'ozone. La consommation totale d'ozone est approximativement quantitative.

Après l'oxydation par le brome, menée comme pour le racémique, l'acide malique est isolé comme sel de calcium de la manière suivante :

La liqueur portée à 100 cm³ par addition d'eau et

bouillie 5 min. avec 1,1 g. de carbonate de calcium est filtrée sur noir animal et concentrée pratiquement à sec sous vide. Le résidu vitreux se prend en masse par addition de quelques cm³ d'alcool absolu. Après une nuit à 3°, il est filtré, lavé par quelques cm³ d'alcool et séché à l'exsiccateur. Dissous dans 1 cm³ d'eau, le D (+)-malate de calcium amorphe cristallise par frottement au moyen d'une baguette. Le tout est chauffé 2 min. au bain marie et abandonné une nuit à T. ord. Le précipité est filtré, lavé par 0,75 cm³ d'eau glacée et séché à l'exsiccateur, donnant 0,2231 g. de D (+)-malate de calcium.

0,1898 g. de ce dernier, traités par 20 cm³ d'eau, puis 1,5 cm³ d'une solution normale d'acide oxalique, sont chauffés 1,5 min. à ébullition. Après filtration sur noir animal, la liqueur est passée sur colonné d'amberlite IR-100 et évaporée à sec au vide, donnant 0,1125 g. d'acide D(+)-malique brut de F. (corr.) : approximativement 98-100°.

Rendement total de l'oxydation 70 %.

L'acide brut est recristallisé par dissolution dans une partie ou moins d'alcool absolu et précipitation par addition d'une partie ou moins de benzène. F. (non corr.) 98-100° ; F. de mélange (non corr.) 99-102°, avec un échantillon d'acide D(+)-malique commercial purum (Fluka) de F. (non corr.) : 102,5-103,5°.

ROTATION SPECIFIQUE du complexe formé avec 2 équivalents moléculaires de molybdate d'ammonium (Gernez, (19), Darmois (20)).

$$[\alpha]_D^{19} = (-) 651 \pm 5^{\circ}$$

$$(c = 0,525 \text{ dans l'eau ; } a = (-) 3,42 \pm 0,02^{\circ} ; l = 1 \text{ d})$$

Pour un échantillon d'acide D(+)-malique commercial purum (Fluka), ce même complexe présente un $[\alpha]_D^{19} = (-) 705^{\circ} \pm 3^{\circ}$.

$$(c = 0,590 \text{ dans l'eau ; } a = (-) 4,16 \pm 0,02^{\circ} ; l = 1 \text{ d}).$$

Un échantillon d'acide DL-malique est préparé en recristallisant ensemble 0,010 g. de l'acide obtenu avec 0,010 g. d'acide L(-)-malique commercial, par dissolution à chaud dans l'alcool absolu et précipitation par addition de benzène.

F. (non corr.) 125-27,5° ; F. de mélange (non corr.) 128-129,5°, avec un échantillon d'acide DL-malique commercial purum (Fluka) de F. (non corr.) : 128,5-129,5°.

13) DL-dihydrazide de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (XX).

0,023 g. de DL- γ, γ -dilactone de l'acide de dihydroxy-3,4-adipique (VI a & b) et 0,07 cm³ d'hydrate d'hydrazine 100 % sont mélangés (réaction immédiate) et abandonnés 2 h. $\frac{1}{2}$ à T. ord. Le tout est dilué par 4 volumes de méthanol et abandonné une nuit. 0,026 g. de DL-dihydrazide brut de F. (non corr.) : 213° d. sont filtrés.

Rendement 78 %.

Après 6 recristallisations dans env. 10 parties d'eau, les bâtonnets fondent à 210-212° avec décomposition (corr.). Leur F. (inst.) = 241°.

ANALYSE $C_6H_{14}O_4N_4$ PM : 206,20

3,890 mg. de subst. laissent 0,014 mg. de cendres.

3,876 mg. de subst. org. ont donné 4,983 mg. CO₂ et 2,476 mg. H₂O
1,750 mg. de subst. org. ont donné 0,426 cm³ N₂ (20°/730 mm).

Calculé : C 34,94 H 6,84 N 27,17 %

Trouvé : C 35,06 H 7,15 N 27,23 %

14) (+)-Dihydrazide de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (XX).

0,100 g. de (+)- γ, γ -dilactone de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (VI b) et 0,35 cm³ d'hydrate d'hydrazine 100 % sont mélangés et abandonnés 2 heures à T. ord. Le tout dilué par 3 volumes de méthanol est abandonné quelques heures à T. ord. et filtré. Le précipité est recristallisé dans 1,40 cm³ d'eau (dissolution dans l'eau bouillante) et séché à l'exsiccateur; il pèse 0,0982 g. et se décompose à 215-20° (corr.).

Rendement : 67,5 %.

Après 3 recristallisations dans 1,4 cm³ d'eau, les bâtonnets (0,0017 g.) se décomposent à 216-17° (corr.) et à 254° (inst.).

ROTATION SPECIFIQUE

$$[\alpha]_D^{18} = (+) 44,5 \pm 5,9^{\circ}$$

(c = 0,084 dans l'eau ; a = (+) 0,075 $\pm$ 0,01° ; l = 2 d).

ANALYSE $C_6H_{14}O_4N_4$

PM : 206,20

4,123 mg. subst. ont donné 5,299 mg. CO₂ et 2,603 mg. H₂O

2,128 mg. subst. ont donné 0,516 cm³ N₂ (20°/731 mm).

Calculé : C 34,94 H 6,85 N 27,17 %

Trouvé : C 35,07 H 7,06 N 27,17 %

15) (-)-Di-phénylhydrazide de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (XXI).

0,0502 g. de (+)- γ, γ -dilactone de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (VI b) dans 0,25 cm³ d'eau sont traités par une solution contenant 0,14 cm³ de phénylhydrazine fraîchement distillée, 0,14 cm³ d'eau et 0,14 cm³ d'acide acétique glacial.

Le mélange est chauffé dans un bain d'eau qui commence à bouillir après 7 min. ; 9 min. après le début de chauffe,

on constate un début de cristallisation du dérivé et 21 min. après le même moment, on retire l'éprouvette de réaction du bain de chauffage. Après 3 heures $\frac{1}{2}$ à T. ord., le précipité est filtré et trituré avec 2 cm³ d'eau pendant un instant dans un bain d'eau bouillante, puis agité 20 min. à la machine. Il est trituré une seconde fois avec un peu d'eau, mais à T. ord. et agité à la machine. Le précipité est séché à l'exsiccateur; il pèse 0,0512 g. et fond à 235° (inst.).

Rendement 40,5 %.

0,0527 g. de di-phénylhydrazide brut sont dissous dans 1,2 cm³ de pyridine anhydre, filtrés à chaud et concentrés à l'exsiccateur en présence d'H₂SO₄ sous un vide incomplet, jusqu'à ce que la liqueur soit ramenée à env. 0,3 cm³. Le tout est rapidement porté à ébullition et refroidi, puis additionné de 0,3 cm³ d'eau. Le précipité est filtré après quelques heures de repos à 2-3°; il est lavé par de l'eau et séché à l'exsiccateur, donnant 0,049 g. de produit fondant à 234-6° (inst.).

ROTATION SPECIFIQUE dans la pyridine

$$[\alpha]_D^{23} = (-) 5,4 \pm 1,6^{\circ}$$

(c = 1,23 dans la pyridine ; a = (-) 0,067 $\pm$ 0,02° ; l = 1 d).

ANALYSE C₁₈H₂₂O₄N₄

PM : 358,39

3,277 mg. subst. ont donné 7,274 mg. CO₂ et 1,813 mg. H₂O

2,285 mg. subst. ont donné 0,324 cm³ N₂ (21°/727 mm).

Calculé : C 60,32

H 6,19

N 15,63 %

Trouvé : C 60,57

H 6,19

N 15,75 %

16) L(+)-diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 (XXXIII).

21 g. de L(+)-diméthoxy-2,3-succinate de méthyle (XXXI) *) (E. 15 mm : 132°) à l'état surfondu sont introduits goutte à goutte dans la solution à ébullition et agités mécaniquement de 23 g. d'hydruure d'aluminium et lithium dans 440 cm³ d'éther absolu (exempt de peroxydes). 15 min. après la fin de l'addition de l'ester, le mélange est refroidi à -5°. 150 cm³ d'anhydride acétique sont introduits goutte à goutte (réaction violente) et le mélange est abandonné 16 heures à T. ord. 220 cm³ d'anhydride acétique et 132 cm³ de pyridine sont encore ajoutés. L'éther est lentement distillé au bain marie, (env. 2 heures). Le résidu refroidi est agité pendant 3 heures à la machine avec une solution aqueuse saturée de 650 g. de sel de seignette. La partie liquide de ce mélange est extraite en continu par du chlorure de méthylène, la partie solide, à la machine, par du tétrachlorure de carbone.

Les extraits sont combinés et lavés successivement par HCl 0,5 n, Na₂CO₃ 0,5 n et de l'eau.

Le solvant est évaporé sous vide et le diacétate du diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 (XXXII) est distillé sous vide en claisen. La fraction principale (19,6 g.) passe entre 99 et 120° sous 0,27 mm (bain 122-55°) avec un palier à 106°.

19,6 g. de ce diacétate incomplètement purifié sont ajoutés à une solution de 28 g. de Ba(OH)₂.8H₂O dans 190 cm³ de méthanol. Après 15 heures à T. ord., la saponification est complétée en chauffant une minute à ébullition.

*) Cet ester est préparé par méthylation du D(+)-tartrate de méthyle par le réactif de Purdie (29).

Après neutralisation par un courant de CO_2 et filtration, la liqueur est évaporée à sec sous vide. Le résidu repris par de l'acétone est débarrassé par filtration de l'acétate de barryum ; le solvant est évaporé sous vide et le résidu est distillé.

Une première distillation donne 8,3 g. de L (+)-diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 brut (E. o,17 mm : $98-125^\circ$; bain : $116-55^\circ$). La fraction principale d'une seconde distillation en claisen (7,36 g.) passe à $92-7^\circ$ sous 0,1 mm (bain $114-126^\circ$). $n_D^{23} = 1,4538-40$; ce diol est extrêmement hygroscopique.

Rendement rapporté au diméthoxy-succinate de méthyl : 48 %.

ROTATION SPECIFIQUE en solution aqueuse

$$[\alpha]_D^{20} = (+) 4,4 \pm 1,9^\circ$$

$$(c = 1,07 \text{ dans l'eau ; } a = (+) 0,047 \pm 0,02^\circ ; l = 1 \text{ d})$$

ROTATION SPECIFIQUE dans l'alcool absolu

$$[\alpha]_D^{21} = (+) 5,1 \pm 0,4^\circ$$

$$(c = 5,5 \text{ dans EtOH ; } a = (+) 0,281 \pm 0,02^\circ ; l = 1 \text{ d})$$

ANALYSE $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_4$

PM : 150,17

3,186 mg. de subst. ont donné 2,676 mg. H_2O et 5,607 mg. CO_2

Calculé : C 47,98

H 9,40 %

Trouvé : C 48,03

H 9,40 %

17) Bis-dinitro-3,5-benzoate du diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4
(XXXIV).

0,06 g. de L(+)-diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 (XXXIII) sont mélangés avec une solution de 0,37 g. de chlorure de dinitro-3,5-benzoyle dans 2,5 cm³ de benzène. 0,26 cm³ de pyridine anhydre sont ajoutés, ce qui provoque une abondante précipitation. Après une nuit à T. ord., le précipité est fil-

tré et les 0,149 g. de F. (non corr.) : 184-5°, sont bouillis 3/4 d'heure à reflux dans de l'alcool absolu pour éliminer l'anhydride dinitro-3,5-benzoïque. Ils sont encore recristallisés du toluène plusieurs fois (F. non corr. 185°), lavés par de la soude caustique diluée, puis par de l'alcool. F. (non corr.) 181°.

Rendement environ : 70 %.

ANALYSE $C_{20}H_{18}O_{14}N_4$ PM : 538,37

3,630 mg. de subst. ont donné 5,930 mg. CO_2 et 1,100 mg. H_2O
 4,960 mg. de subst. ont donné 0,470 cm³ N_2 (24°/733 mm).

Calculé : C 44,62 H 3,37 N 10,41 %

Trouvé : C 44,58 H 3,39 N 10,50 %

18) L(+)-ditosylate du diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 (XXXV).

0,89 g. de L(+)-diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 (XXXIII), séchés par évaporation sous vide de leur mélange avec du benzène, sont mis en solution dans 3,9 cm³ de pyridine anhydre et mélangés en refroidissant avec 5,1 g. de chlorure de tosylo. Abandonné une nuit à T. ord. et à P. ord. dans un exsiccateur, le mélange est ensuite décomposé par 1,3 g. de glace et agité 2 heures à la machine. Il est repris par un peu d'eau et agité jusqu'à cristallisation du ditosylate (Lors d'autres essais, le ditosylate était resté amorphe). A part un échantillon conservé comme amorce, le mélange est extrait à l'éther.

La solution étherée, lavée par de l'acide chlorhydrique dilué, du carbonate de sodium aqueux et de l'eau, est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée jusqu'à début de cristallisation. Le ditosylate est précipité par de l'éther de pétrole, abandonné une nuit et filtré. Il pèse 1,78 g. et fond à 65-6° (non corr.). Le point de fusion reste constant après 2

précipitations à partir d'une solution étherée par addition d'éther de pétrole.

Rendement : 65 %.

ROTATION SPECIFIQUE dans le chloroforme

$[\alpha]_D^{24} = (+) 5,0 \pm 0,5^{\circ}$

(c = 3,62 dans CHCl_3 ; a = (+) $0,18 \pm 0,02^{\circ}$; l = 1 d)

ANALYSE $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S}_2$ PM : 458,54

3,700 mg. de subst. laissent 0,030 mg. de cendres

3,670 mg. de subst. org. ont donné 3,675 mg. BaSO_4

Calculé : S 13,98 %

Trouvé : S 13,75 %

19) L(-)-diiodo-1,4-diméthoxy-2,3-butane (XXXVI).

3,0 g. de L(+)-ditosylate du diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 (XXXV), 5,1 g. d'iodure de sodium séché et 45 cm³ d'acétone anhydre sont chauffés 16 heures en tube scellé à 80° dans un four basculant. Le tube se refroidit ensuite lentement dans le four pendant 5 heures.

Le tosylate de sodium, formé pendant la réaction, est filtré et lavé par de l'acétone et de l'éther. Les filtrats réunis sont évaporés à sec sous vide et le résidu, repris par de l'eau, est extrait à l'éther. La solution étherée est lavée par une solution de thiosulfate de sodium, une de carbonate de sodium et de l'eau ; elle est séchée sur du sulfate de calcium.

Le solvant est évaporé sous vide et le diiodure est distillé sous vide (E. 0,045 mm : 64-70°) (bain 94-105°). Cette fraction est dissoute dans du chloroforme, filtrée et évaporée sous vide laissant 2,06 g. d'une huile très légèrement jaune.

Les rendements en produit brut de différents essais sont de l'ordre de 80-85 %. Ici, le rendement du produit distillé, mais souillé d'un peu de chloroforme est d'environ 85 %. Un échantillon du produit est redistillé en tube à boules, E. o,04-5 mm : env. 50-60° (fract. principale) ; $n^{18} = 1,573$; $d^{21} = 2,09$.

ROTATION SPECIFIQUE dans le chloroforme

$$[\alpha]_D^{18} = (-) 7,9 \pm 1,3^{\circ}$$

($c = 1,58$ dans CHCl_3 ; $a = (-) 0,125 \pm 0,02^{\circ}$; $l = 1$ d)

ANALYSE $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2\text{I}_2$

PM : 370,00

2,983 mg. de subst. ont amené la consommation de 4,877 cm³ de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1/50 n.

Calculé : I 68,61 %

Trouvé : I 69,17 %

2o) Action du cyanure de sodium sur le L(-)-diiodo-1,4-diméthoxy-2,3-butane (XXXVI).

Dans un ballon protégé de la lumière et muni d'un réfrigérant à reflux, par lequel passe un agitateur mécanique et un entonnoir de cassia, 0,8 g. de cyanure de sodium sont bouillis à reflux dans 1,6 cm³ d'eau. A cette solution à ébullition est ajouté pendant 2 heures, par petites portions, une solution de 2,51 g. de diiodure brut non distillé, dans 4,3 cm³ d'alcool absolu. La mixture est chauffée à reflux encore 6 heures avec agitation mécanique, puis ensuite 32 heures sans agitation. Il se forme un peu de précipité gommeux ; la liqueur est décantée et la gomme est extraite plusieurs fois par un mélange 1/3 H_2O -2/3 alcool. L'alcool des liqueurs combinées est évaporé sous vide et la solution aqueuse est extraite au chloroforme. Les extraits chloroformiques lavés à l'eau, filtrés sur charbon et séchés sur sulfate de calcium sont évaporés sous vide et le résidu est distillé sous vide.

Tout le produit volatile est séparé lors d'une première distillation : E. 0,05 mm : 43-80° (bain 90-140°, claisen) et deux fractions sont obtenues lors d'une seconde distillation en claisen. Première fraction (0,107 g.) E. 0,12 mm : 53-82° (bain 90-112°) et seconde fraction (0,279 g.) E. 0,05 mm : 80-95° (bain 108-138°). Les deux fractions présentent un test positif de Beilstein pour les halogènes.

Première fraction.-

INDICE DE REFRACTION $n_D^{19} = 1,519$

ROTATION SPECIFIQUE $[\alpha]_D^{19} = (-) 4,9 \pm 1,1^\circ$

(c = 1,73 dans CHCl_3 ; a = (-) 0,085 $\pm$ 0,02° ; l = 1 d)

ANALYSE

diiodo-1,4-diméthoxy-2,3-butane (XXXVI) $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2\text{I}_2$ PM : 370,00

diméthoxy-3,4-adiponitrile (XXXVII) $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$ PM : 168,20

9,848 mg. subst. ont donné 0,322 cm³ N₂ (25°/735 mm)

9,071 mg. subst. ont amené la consommation de 10,51 cm³ de Na₂S₂O₃ 1/50 n.

Calculé (XXXVI) : N — I 68,61 %

(XXXVII) : N 16,66 I — %

Trouvé : N 3,62 I 49,02 %

Seconde fraction.-

INDICE DE REFRACTION $n_D^{19} = 1,500$

ROTATION SPECIFIQUE $[\alpha]_D^{19} = (+) 10 \pm 1,7^\circ$

(c = 1,18 dans CHCl_3 ; a = (+) 0,12 $\pm$ 0,02° ; l = 1 d)

ANALYSE

3,360 mg. subst. ont donné 0,216 cm³ N₂ (25°/735 mm)

7,606 mg. subst. ont amené la consommation de 6,78 cm³ de Na₂S₂O₃ 1/50 n.

Calculé (XXXVI)	: N —	I 68,61 %
(XXXVII)	: N 16,66	I — %
Trouvé	: N 7,12	I 37,72 %

21) (-)-Chlorhydrate de diméthoxy-3/4-pyrolidine (XXXVIII).

0,85 g. de diiodure (XXXVI) brut, non distillé, sont traités par une solution (saturée à 0°) d'ammoniac dans 30 cm³ de méthanol absolu. Le mélange, en tube scellé, est abandonné 15 heures à T. ord. et est chauffé 6 heures à 110°. L'excès d'ammoniac et le méthanol sont évaporés d'abord à l'air, puis sous vide. Le résidu est traité par une solution aqueuse d'environ 1 g. de (AcO)₂Pb.3H₂O.

L'iodure de plomb est filtré et l'excès de plomb est précipité par un courant d'hydrogène sulfuré. La solution filtrée sur noir animal est alcalinisée par la baryte et concentrée plusieurs fois sous vide après dilution par un peu d'eau pour éliminer l'ammoniac. Les ions Ba⁺⁺ sont précipités par la quantité exactement équivalente d'acide sulfurique n. La liqueur filtrée sur noir animal laisse par évaporation à sec sous vide 0,257 g. de produit visqueux.

0,140 g. de ce dernier sont additionnés d'HCl conc. jusqu'à pH < 1 ; on évapore à sec au vide dans un exsiccateur en présence de potasse caustique solide, en frottant de temps en temps avec une baguette.

Le résidu dissous dans du chloroforme est laissé évaporer à l'air ; il est trituré $\frac{1}{2}$ heure dans de l'acétone et lavé à l'éther, ce qui donne 0,081 g. de chlorhydrate de F.(corr.): 145-165°.

Ce dernier, après précipitation à partir de sa solution saturée dans le chloroforme par addition d'éther, et deux

recristallisations par précipitation à partir de sa solution dans 10-20 parties d'alcool absolu par addition d'éther, est formé d'aiguilles prismatiques de F. (corr.) : $162-7^{\circ}$.

ROTATION SPECIFIQUE

$$[\alpha]_D^{22} = (-) 9,4 \pm 2,1^{\circ}$$

$$(c = 0,962 \text{ dans l'eau ; } a = (-) 0,09 \pm 0,02^{\circ} ; l = 1 \text{ d})$$

ANALYSE

D'après sa préparation, deux constitutions étaient possibles pour ce corps, le chlorhydrate de diméthoxy-3,4-pyrrolidine (XXXVIII) et le dichlorhydrate de diméthoxy-2,3-butane-diamine-1,4 (XXXX). L'analyse est en faveur de la première possibilité.

$$\text{(XXXVIII)} \quad \text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl} \quad \text{PM : } 167,64$$

$$\text{(XXXX)} \quad \text{C}_6\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2 \quad \text{PM : } 221,13$$

5,013 mg. subst. ont donné 0,354 cm³ N₂ (24°/739 mm).

Calculé (XXXVIII) : N 8,36 %

(XXXX) : N 12,67 %

Trouvé : N 7,89 %

22) L(-)-dichlorhydrate de diméthoxy-2,3-butane-diamine-1,4(XXXX).

A 2,3 g. d'hydrure de lithium et aluminium bouillant à reflux dans 240 cm³ de tétrahydrofuran anhydre, avec agitation mécanique, sont ajoutés pendant 1 heure $\frac{1}{2}$, par petites portions, 1,50 g. de L(+)-diméthoxy-2,3-succinamide (XXXIX) *) séchés et finement pulvérisés.

*) La L(+)-diméthoxy-2,3-succinamide (XXXIX) est préparée par traitement de l'ester méthylique correspondant (XXXI) par l'ammoniac en solution méthanolique (Purdie et Irvine (29)).

La suspension de diamide (la diamide est insoluble dans l'éther et très peu soluble dans le tétrahydrofuran) est chauffée à reflux, avec une forte agitation, pendant encore environ 7 heures. Après refroidissement, 6 cm³ d'eau en solution dans du tétrahydrofuran sont ajoutés lentement en agitant. Le mélange est abandonné une nuit.

Les sels inorganiques sont filtrés et lavés par du tétrahydrofuran à plusieurs reprises. La liqueur est acidifiée à un pH < 1 par de l'acide chlorhydrique concentré et est évaporée sous vide, laissant un résidu brun foncé qui sera dissous dans la quantité nécessaire d'alcool absolu. La solution alcoolique débarrassée par filtration d'un petit résidu insoluble, est concentrée sous vide à 5-6 cm³. Le dichlorhydrate est précipité par l'addition de 21 cm³ d'éther. Le précipité, très gommeux, n'ayant probablement pas une constitution cristalline, est filtré (La liqueur par évaporation laisse une huile incristallisable).

Le précipité, très foncé, séché à l'exsiccateur, (0,188 g.) est frotté avec une baguette dans 1 - 1,5 cm³ d'alcool absolu jusqu'à cristallisation véritable. On obtient ainsi 0,109 g. de dichlorhydrate brut. Il est chauffé un instant à ébullition dans 1 cm³ d'alcool absolu et filtré après refroidissement. Il est dissous dans quelques cm³ d'eau et chauffé à ébullition un instant avec du noir animal. La liqueur filtrée est évaporée sous vide presque à sec et le résidu est repris par un peu d'alcool absolu. Après évaporation partielle, le tout est étalé sur porcelaine poreuse. On obtient 0,060 g. de dichlorhydrate finement cristallisé, incolore de F. (inst.) : 272-3°.

Rendement 3,2 %.

Lors d'un autre essai, une partie de la diamide a été solubilisée dans le tétrahydrofuran par l'artifice sui-

vant. 1,50 g. de diamide sont introduits dans la capsule d'un petit extracteur, introduit entre le réfrigérant et le ballon contenant la solution d'hydrure. Environ 0,12 g. de diamide ont passé en solution après 9 heures d'ébullition à reflux. Le reste de la diamide est alors directement ajouté en petites portions, durant $\frac{1}{2}$ heure, à la solution à ébullition. La suspension est chauffée à reflux, sous forte agitation, pendant encore 11 heures.

On obtient env. 0,1 g. de dichlorhydrate de F. (inst.) 270-5°.

Par cristallisations répétées, à partir de sa solution dans l'alcool absolu, par addition d'éther fraîchement distillé, son F. (inst.) devient 281°.

ROTATION SPECIFIQUE

$$[\alpha]_D^{23} = (-) 15,9 \pm 1,7^{\circ}$$

(c = 1,15 dans l'eau ; a = (-) 0,183 $\pm$ 0,02° ; l = 1 d)

ANALYSE $C_6H_{18}O_2N_2Cl_2$ PM : 221,13

3,359 mg. de subst. ont laissé 0,029 mg. de cendres

3,330 mg. de subst. org. ont donné 3,970 mg. CO₂ et 2,462 mg. H₂O

2,134 mg. de subst. org. ont donné 0,240 cm³ d'N₂ (20°/733 mm)

4,179 mg. de subst. org. ont donné 5,497 mg. AgCl

Calculé : C 32,59 H 8,20 N 12,67 Cl 32,07 %

Trouvé : C 32,53 H 8,27 N 12,63 Cl 32,54 %

23) L (-)-dibenzamido-1,4-diméthoxy-2,3-butane (XXXXIII).

0,0116 g. de L (-)-dichlorhydrate de diméthoxy-2,3-butane-diamine-1,4 (XXXX) en suspension dans 0,15 cm³ de pyridine anhydre sont traités par 0,03 cm³ de chlorure de benzoyle. Après 25 min., le mélange est chauffé pendant 1 heure à 90-95°. (dissolution complète). Après refroidissement, il est versé en

agitant dans 6 cm³ d'eau. La solution aqueuse est concentrée sous vide jusqu'à précipitation du dérivé. Avant la filtration, la solution (pH 4) est alcalinisée (pH 9) par addition de carbonate de sodium. Le dérivé, filtré, lavé, et séché à l'exsiccateur, pèse 0,0175 g. et fond à 135° (corr.). Son F. (corr.) est 137,5-139° après précipitation à partir de sa solution dans 3 cm³ de benzène par addition d'un volume environ d'éther de pétrole (bâtonnets).

ROTATION SPECIFIQUE dans l'alcool

$$[\alpha]_D^{21} = (-) 10,9 \pm 3,6^{\circ}$$

(c = 0,548 dans l'alcool absolu ; a = (-) 0,060 ± 0,02° ; l = 1 d)

ANALYSE $C_{20}H_{24}O_4N_2$

PM : 356,41

3,230 mg. subst. ont donné 7,969 mg. CO₂ et 1,981 mg. H₂O

1,117 mg. subst. ont donné 0,080 cm³ N₂ (21°/736 mm)

Calculé : C 67,39 H 6,79 N 7,86 %

Trouvé : C 67,33 H 6,86 N 8,05 %

24) L (+)-diméthoxy-2,3-succinonitrile (XXXXI).

3,3 g. de L(+)-diméthoxy-2,3-succinamide (XXXIX) et 40 cm³ de SOCl₂ sont chauffés à reflux un peu plus de 3 heures. Le mélange abandonné 2 jours est filtré. 0,748 g. de diamide n'ayant pas réagi sont ainsi récupérés. Le SOCl₂ est évaporé sous vide. Le résidu est repris par du chloroforme (50 cm³) et abandonné 5 jours. Le précipité qui s'est formé (0,6 g.) est filtré et lavé par du chloroforme. Les solutions chloroformiques combinées sont évaporées sous vide et le résidu est distillé en ballon saucisse.

Première fraction, E. 0,23-0,15 mm : 70-110° (bain 100-140°). 0,266 g. après une nuit sur porcelaine poreuse.

Seconde fraction, E. 0,3 mm : env. 115° (bain 83-

140°). 1,077 g. après une nuit sur porcelaine poreuse.

Première fraction. - F. (non corr.) 54-5°

Cette fraction est constituée de L(+)-diméthoxy-2,3-succinonitrile relativement pur (0,266 g.).

Rendement : 14,2 %.

Par recristallisation dans le CHCl_3 ou le CCl_4 :
F. (non corr.) 56° ; aiguilles.

Après sublimation (2-3 mm Hg./bain 50-60°) : F.
(corr.) 55,5-56,5°.

ROTATION SPECIFIQUE dans le chloroforme

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = (+) 170,5 \pm 2^{\circ}$$

(c = 0,98 dans CHCl_3 ; a = 1,672 $\pm$ 0,02° ; l = 1 d)

ANALYSE $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$ PM : 140,14

2,990 mg. de subst. ont donné 5,625 mg. CO_2 et 1,608 mg. H_2O

2,484 mg. de subst. ont donné 0,439 cm³ N_2 (20° / 733 mm)

Calculé : C 51,42 H 5,75 N 19,99 %

Trouvé : C 51,34 H 6,02 N 19,85 %

Seconde fraction. - F. (non corr.) 80-100°

De ce produit impur, on obtient par plusieurs recristallisations dans le CCl_4 et le CHCl_3 des aiguilles fondant à 110-111° (non corr.). Après sublimation (0,4 mm Hg./bain 98°), F. (corr.) 111°.

Cette substance est très probablement de la L(+)-diméthoxy-2,3-succinimide (XXXXII), substance décrite dans la littérature.

ROTATION SPECIFIQUE dans le chloroforme

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = (+) 246 \pm 1,6^{\circ}$$

(c = 1,27 dans CHCl_3 ; a = (+) $3,13 \pm 0,02^\circ$; l = 1 d)

ANALYSE $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$

PM : 159,14

4,002 mg. subst. ont donné 6,687 mg. CO_2 et 2,245 mg. H_2O

3,625 mg. subst. ont donné 0,287 cm³ N_2 ($25^\circ/724$ mm)

2,838 mg. subst. ont donné 0,221 cm³ N_2 ($23^\circ/729$ mm)

Calculé : C 45,25 H 5,71 N 8,80 %

Trouvé : C 45,57 H 6,28 N 8,61 et 8,64 %

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- Th. Posternak, D. Reymond, H. Friedli : Helv. 38, 205-12 (1955).
- 2.- S. Przybytek : B. 17, 1091 (1884).
- 3.- K. Pankoke : A. 441, 188 (1925).
- 4.- E. Müller, O. Roser: J. prakt. Chem. 133, 291 (1932).
- 5.- R.P. Linstead, L.N. Owen, R.F. Webb : Soc. 1953, 1225-31.
- 6.- M. Legrand : Bull. Soc. chim. France, 1953, 540.
- 7.- M. Viscontini, H. Köhler : Helv. 37, 41 (1954).
- 8.- A. Kekulé, R. Anschütz : B. 13, 2150 (1880).
A. Kekulé, R. Anschütz : B. 14, 714 (1881)
R. Anschütz : A. 226, 193 (1884).
- 9.- J.W. Barrett, R.P. Linstead : Soc. 1935, 436.
- 10.- K.A. Hofmann, O. Ehrhart, O. Schneider : B. 46, 1667 (1913).
- 11.- R. Criegee : A. 522, 75 (1936).
- 12.- C.S. Hudson : J. Amer. chem. Soc. 32, 338 (1910).
- 13.- P. Frankland, A. Slator : Soc. 83, 1363 (1903).
- 14.- E. Fischer, F. Passmore : B. 22, 2734 (1889).

- 15.- P. Frankland, D. Twiss : Soc. 89, 1858 (1906).
- 16.- J.A. Elvidge, R.P. Linstead, B.A. Orkin, P. Sims, H. Baer, D.B. Pattison : Soc. 1950, 2228-35.
- 17.- J.A. Elvidge, R.P. Linstead, P. Sims : Soc. 1953, 1793-99.
- 18.- W.N. Haworth, D. Heslop, E. Salt, F. Smith : Soc. 1944, 223.
- 19.- D. Gernez : C. r. 109, 151 (1889).
- 20.- E. Darmois : C. r. 171, 348 (1920).
E. Darmois : C. r. 172, 1486 (1921).
- 21.- W.C. Evans, W. Smith, R.P. Linstead, J.A. Elvidge : Nature, 168, 773 (1951).
- 22.- W.R. Sistrom, R. Stanier : J. biol. Chem. 210, 821 (1954).
- 23.- A. Lardon, T. Reichstein : Helv. 32, 2003 (1949).
- 24.- K. Brenneisen, C. Tamm, T. Reichstein : Helv. 39, 1233 (1956).
- 25.- M. Viscontini, P. Miglioretto : Helv. 38, 930 (1955).
- 26.- J.R. Johnson, W. Jobling, G. Bodauner: J. Amer. chem. Soc. 63, 131 (1941).
- 27.- P.A.S. Smith : Organic reactions III, 350 (New York 1947).
- 28.- R. Kuhn, A. Winterstein : Helv. 11, 111 (1928).
- 29.- T. Purdie, J. Irvine : Soc. 79, 957 (1901).
- 30.- W.W. Pigman, R.M. Goepf : Chemistry of Carbohydrates, 37 (New York 1948).
- 31.- K. Freudenberg et coll. : A. 575, 145 (1952).
- 32.- K. Freudenberg et coll. : A. 584, 54 (1953).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

p. 5

Partie théorique

PREMIERE PARTIE : SYNTHESE ET ETABLISSEMENT DE LA CONFIGURATION DES ANTIPODES OPTIQUES DE L'ACIDE DIHYDROXY-3,4-ADIPIQUE ET DU γ -CARBOXYMETHYL- $\Delta\alpha$ -BUTENOLIDE.

- | | |
|---|----|
| 1) Configuration stérique des acides $\Delta\beta$ -dihydromuconique et dihydroxy-3,4-adipique | 6 |
| 2) Synthèse de l'acide DL-dihydroxy-3,4-adipique et scission en antipodes optiques | 11 |
| 3) Dérivés de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (γ, γ -dilactone, dihydrazide et di-phénylhhydrazide) ; application de la règle des lactones de Hudson | 13 |
| 4) Obtention à partir de la γ, γ -dilactone de l'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique, du (-)- γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide et dégradation de celui-ci en acide D(+)-malique | 16 |
| 5) Intérêt biologique des γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolides | 19 |

SECONDE PARTIE : SYNTHESE DE QUELQUES DERIVES DU L-DIMETHOXY-2,3-BUTANE.

24

Partie expérimentale.

1) DL-dihydroxy-3,4-adipate de baryum II a & b)	29
2) Acide DL-dihydroxy-3,4-adipique (III a & b)	30
3) Scission en antipodes optiques de l'acide DL-dihydroxy-3,4-adipique (III a & b)	31
4) Sel de strychnine de l'acide dihydroxy-3,4-adipique dextrogyre (IV b)	34
5) Sel de cinchonine des antipodes de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (V a) et (V b)	37
6) (+)-Dihydroxy-3,4-adipate de baryum (II b)	39
7) Acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique (III b)	40
8) DL- γ , γ -dilactone de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (VI a & b)	41
9) (+)- γ , γ -Dilactone de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (VI b)	43
10) (-)- γ -Carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide (VII b)	44
11) Oxydation et dégradation du DL- γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide (VII a & b) en acide DL-malique (VIII b & a)	45
12) Oxydation et dégradation du (-)- γ -carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide (VII b) en acide D(+)-malique (VIII b)	49
13) DL-dihydrazide de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (XX)	51
14) (+)-Dihydrazide de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (XX)	52
15) (-)-Di-phénylhydrazide de l'acide dihydroxy-3,4-adipique (XXI)	52
16) L(+)-diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 (XXXIII)	54
17) Bis-dinitro-3,5-benzoate du diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 (XXXIV)	55
18) L(+)-ditosylate du diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 (XXXV)	56
19) L(-)-diiodo-1,4-diméthoxy-2,3-butane (XXXVI)	57
20) Action du cyanure de sodium sur le L(-)-diiodo-1,4-diméthoxy-2,3-butane (XXXVI)	58
21) (-)-Chlorhydrate de diméthoxy-3/4-pyrolidine (XXXVIII)	60
22) L(-)-dichlorhydrate de diméthoxy-2,3-butane-diamine-1,4 (XXXX)	61
23) L(-)-dibenzamido-1,4-diméthoxy-2,3-butane (XXXVIII)	63
24) L(+)-diméthoxy-2,3-succinonitrile (XXXI)	64
 BIBLIOGRAPHIE	 67

